



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número: DI-2022-5469-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Viernes 8 de Julio de 2022

Referencia: 1-0047-2001-000004-21-0

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000004-21-0 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. E I. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que el Plan de Gestión de Riesgo, de acuerdo al documento PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION02.PDF / 0 - 31/03/2022 15:19:59 agregado por el recurrente, se encuentra aprobado por la

Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos del Instituto Nacional de Medicamentos mediante el expediente nro. 2021-0387129 .

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º: Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial EVRYSDI y nombre/s genérico/s RISDIPLAM, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. E I.

ARTICULO 2º: Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION03.PDF / 0 - 17/12/2021 20:53:51, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION03.PDF / 0 - 17/12/2021 20:53:51, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF / 0 - 31/03/2022 15:19:59, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION03.PDF / 0 - 31/03/2022 15:19:59 .

ARTICULO 3º: En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4º: Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción.

ARTICULO 5º: Establécese que la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. E I. deberá cumplir con el informe periódico del Plan de Gestión de Riesgo aprobado por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos del Instituto Nacional de Medicamentos.

ARTICULO 6º: En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 7º: La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 8º: Regístrese. Inscríbase el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-2001-000004-21-0

rl

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2022.07.08 12:41:03 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

PROYECTO DE RÓTULOS (ENVASE SECUNDARIO)

NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Evrydsi®
Risdiplam
0,75 mg/ml
Polvo para solución oral (sin reconstituir)
Solución para administración oral (luego de la reconstitución)
Roche

INDUSTRIA – CONDICIÓN DE EXPENDIO

Industria suiza
Expendio bajo receta

COMPOSICIÓN

1 frasco contiene 60 mg de risdiplam en 2,0 g de polvo para solución oral en un excipiente compuesto por: manitol, isomaltosa hidrogenada, aroma de frutilla, ácido tartárico, benzoato de sodio, macrogol 6.000, sucralosa, ácido ascórbico y edetato disódico dihidrato.

FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para solución oral.
Envase con:
1 frasco
1 adaptador para el frasco
2 jeringas orales reutilizables de 6 ml
2 jeringas orales reutilizables de 12 ml

POSOLOGÍA, FORMA(S) Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer *Prospecto Información para el Profesional e Información para el Paciente que incluye las Instrucciones de uso - Administración* antes de utilizar este medicamento.
Para uso por vía oral después de la reconstitución.

ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Revisión noviembre 2021: FINAL.

1

OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES

No respirar el polvo. Evitar el contacto de la piel con el polvo y la solución reconstituida.

Para el profesional de la salud:

- Lea las *Instrucciones de reconstitución*, antes de reconstituir el producto.
- Retire las *Instrucciones de reconstitución* e incluya las jeringas para uso oral correctas antes de entregarle Evrysdi al paciente.

Para el paciente y cuidador:

- Evrysdi debe estar líquido en el frasco. Si Evrysdi es un polvo en el frasco, **no lo use** y comuníquese con un profesional de la salud. Para consultar sobre el uso de jeringas orales, *véase adjunto la Información para el paciente que incluye las Instrucciones de uso - Administración.*

FECHA DE VENCIMIENTO

Polvo: Fecha de vencimiento del lote: ...

Solución oral: Desechar después de (dd-mm-aaaa)

CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

***Polvo para solución oral (sin reconstituir):* Conservar el polvo para solución oral a una temperatura inferior a 25°C, en el frasco original de color ámbar, para proteger de la luz.**

***Solución para administración oral (luego de reconstitución):* Conservar la solución oral en heladera entre 2°C y 8°C, en el frasco original de color ámbar, para proteger de la luz, y mantener siempre en posición vertical, con la tapa perfectamente cerrada.**

NÚMERO DE LOTE

Lote:



MARGARIDE Andrea Rosana
CUIL 27181390676

Revisión noviembre 2021: FINAL.

2

PIE DE COMPAÑÍA

**Fabricado y
acondicionado (primario) por:**

F. Hoffmann-La Roche Ltd.
Basilea, Suiza

**Acondicionado (secundario
y etiquetado) por:**

F. Hoffmann-La Roche Ltd.
Kaiseraugst, Suiza

Importado por:

Productos Roche S.A.Q. e I.
Rawson 3150, Ricardo Rojas, Tigre,
Provincia de Buenos Aires, Argentina
Director Técnico: Luis A. Cresta, Farmacéutico

Servicio de Atención al Cliente (Argentina):
0800-77-ROCHE (76243)

Fecha de última revisión: noviembre 2021.

IMA(2019-0057)+RI+EMA(EMEAHC005145 y corrigendum)+ANMAT(Nvo link RA+rca 3).

Revisión noviembre 2021: FINAL.



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

3

PROYECTO DE RÓTULOS (ENVASE PRIMARIO)

Etiqueta del frasco

NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Evryssi®
Risdiplam
0,75 mg/ml
Polvo para solución oral (sin reconstituir)
Solución para administración oral (luego de la reconstitución)
Roche

COMPOSICIÓN

1 frasco contiene 60 mg de risdiplam en 2,0 g de polvo para solución oral en un excipiente compuesto por: manitol, isomaltosa hidrogenada, aroma de frutilla, ácido tartárico, benzoato de sodio, macrogol 6.000, sucralosa, ácido ascórbico y edetato disódico dihidrato.

ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES

Evitar el contacto con la piel.

FECHA DE VENCIMIENTO

Polvo: Fecha de vencimiento del lote: ...

Solución oral: Desechar después de: ...

CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

***Polvo para solución oral (sin reconstituir):* Conservar el polvo para solución oral a una temperatura inferior a 25°C, en el frasco original de color ámbar, para proteger de la luz.**

***Solución para administración oral (luego de reconstitución):* Conservar la solución oral en heladera entre 2°C y 8°C, en el frasco original de color ámbar, para proteger de la luz, y mantener siempre en posición vertical, con la tapa perfectamente cerrada.**

Revisión noviembre 2021: FINAL.

1

NÚMERO DE LOTE

Lote:

Importado por:

Productos Roche S.A.Q. e I.
Rawson 3150, Ricardo Rojas, Tigre,
Provincia de Buenos Aires, Argentina
Director Técnico: Luis A. Cresta, Farmacéutico
Servicio de Atención al Cliente (Argentina):
0800-77-ROCHE (76243)

Fecha de última revisión: noviembre 2021.

IMA(2019-0057)+RI+EMA(EMEAHC005145 y corrigendum)+ANMAT(Nvo link RA+rcp 3).



MARGARIDE Andrea Rosana
CUIL 27181390676

Revisión noviembre 2021: FINAL.



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

2

**PROYECTO DE PROSPECTO
INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL
(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)**

**Evrysdi®
Risdiplam
Roche**

**Polvo para solución oral (sin reconstituir)
Solución para administración oral (luego de la reconstitución)**

Industria suiza
Expendio bajo receta

Composición

Cada frasco contiene 60 mg de risdiplam en 2 g de polvo para solución oral, en un excipiente compuesto por: manitol 1.344,70 mg, isomaltosa hidrogenada 237,25 mg, aroma de frutilla 150,00 mg, ácido tartárico 120,50 mg, benzoato de sodio 30,00 mg, macrogol 6.000: 20,00 mg, sucralosa 16,00 mg, ácido ascórbico 14,10 mg y edetato disódico dihidrato 7,45 mg.

Cada ml de la solución reconstituida contiene 0,75 mg de risdiplam.

Excipientes con efecto conocido

Cada ml contiene 0,38 mg de benzoato de sodio y 2,97 mg de isomaltosa hidrogenada.

Acción terapéutica

Risdiplam es un modificador de empalme de la neurona motora de supervivencia 2 (SMN2) diseñado para tratar pacientes con atrofia muscular espinal (AME) provocada por mutaciones en el cromosoma 5q que derivan en la deficiencia de proteínas SMN.

Indicaciones

Evrysdi está indicado para el tratamiento de la atrofia muscular espinal (AME) 5q en pacientes de dos meses o mayores, con un diagnóstico clínico de AME Tipo 1, Tipo 2 o Tipo 3, o que tienen entre una y cuatro copias del gen SMN2.

Revisión noviembre 2021: FINAL.

1

Posología y formas de administración

El tratamiento con Evrysdi debe iniciarlo un médico con experiencia en el manejo de la AME.

Posología

La dosis diaria recomendada de Evrysdi se determina en función de la edad y el peso corporal (véase Tabla 3). Evrysdi se administra por vía oral una vez al día después de las comidas y aproximadamente a la misma hora del día.

Tabla 3. Pauta posológica por edad y peso corporal

<i>Edad y peso corporal</i>	<i>Dosis diaria recomendada</i>
2 meses a < 2 años	0,20 mg/kg
≥ 2 años (< 20 kg)	0,25 mg/kg
≥ 2 años (≥ 20 kg)	5 mg

No se ha estudiado el tratamiento con una dosis diaria superior a 5 mg.

Dosis retrasadas u olvidadas

Si se olvida una dosis, esta debe administrarse lo antes posible si aún no han transcurrido 6 horas desde la administración de la dosis programada. De lo contrario, se debe omitir la dosis olvidada y administrar la siguiente dosis al día siguiente en su horario habitual.

Si una dosis no se ingiere en su totalidad o en caso de vómito después de tomar una dosis de Evrysdi, no se debe administrar otra para compensar la dosis incompleta. La siguiente dosis se debe administrar a la hora programada habitual.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada en base a los datos limitados disponibles en pacientes de 65 años y mayores.

Insuficiencia renal

Risdiplam no se ha estudiado en esta población. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Revisión noviembre 2021: FINAL.

2

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. En pacientes con insuficiencia hepática grave no se ha estudiado y podría aumentar la exposición a risdiplam.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de risdiplam en pacientes pediátricos < 2 meses. No se dispone de datos.

Formas de administración

Vía oral.

Evrysdi debe reconstituirlo un profesional sanitario (PS) antes de su dispensación. Se recomienda que un PS comente con el paciente o el cuidador cómo preparar la dosis diaria prescrita antes de la administración de la primera dosis.

Evrysdi se toma por vía oral una vez al día después de las comidas, y aproximadamente a la misma hora del día, utilizando la jeringa oral reutilizable incluida. En los lactantes que reciben lactancia materna Evrysdi debe administrarse después de la lactancia, Evrysdi no se debe mezclar con leche o leche en polvo.

Evrysdi se debe tomar inmediatamente después de su extracción con la jeringa oral. Si no se toma en los siguientes 5 minutos, se debe desechar la solución que hay en la jeringa oral y preparar una nueva dosis. Si Evrysdi se derrama o entra en contacto con la piel, se debe lavar la zona con agua y jabón.

El paciente debe beber agua después de tomar Evrysdi para garantizar la completa deglución del medicamento. Si el paciente es incapaz de deglutir y tiene una sonda nasogástrica o de gastrostomía *in situ*, Evrysdi puede administrarse a través de la sonda. La sonda debe lavarse con agua después de la administración de Evrysdi.

Selección de la jeringa oral para la dosis diaria prescrita

Tamaño de la jeringa	Volumen de administración	Incrementos de la jeringa
6 ml	De 1 ml a 6 ml	0,1 ml
12 ml	De 6,2 ml a 6,6 ml	0,2 ml

Para calcular el volumen de administración, se deben tener en cuenta las líneas de graduación de la jeringa. El volumen de la dosis se debe ajustar redondeando a la línea de graduación más cercana marcada en la jeringa oral seleccionada.

Contraindicaciones

Evrysdi está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a risdiplam o a cualquiera de sus excipientes.

Precauciones y advertencias

Toxicidad embriofetal potencial

Se ha observado toxicidad embriofetal en estudios con animales. Se debe informar a los pacientes en edad fértil de los riesgos y deben utilizar métodos anticonceptivos altamente eficaces durante el tratamiento y hasta al menos 1 mes después de la última dosis si son pacientes mujeres, y 4 meses después de la última dosis si son pacientes varones. Antes de iniciar el tratamiento con Evrysdi se debe verificar si la paciente mujer en edad fértil pudiera estar embarazada.

Posibles efectos en la fertilidad masculina

Teniendo en cuenta las observaciones realizadas en los estudios con animales, los pacientes varones no deben donar esperma durante el tratamiento y durante 4 meses después de la última dosis de Evrysdi. Antes de iniciar el tratamiento con Evrysdi, se deben valorar con el paciente varón en edad fértil las posibles estrategias para preservar la fertilidad. No se han investigado en seres humanos los efectos de Evrysdi sobre la fertilidad masculina.

Toxicidad retiniana

Los efectos de Evrysdi sobre la estructura de la retina, observados en los estudios preclínicos sobre seguridad, no se han observado en los estudios clínicos con pacientes con AME. Sin embargo, los datos a largo plazo son limitados. Por consiguiente, no se ha establecido la relevancia clínica a largo plazo de estos hallazgos preclínicos.

Uso con terapia génica para la AME

No hay datos de eficacia del tratamiento con Evrysdi cuando se utiliza en pacientes que previamente han recibido terapia génica SMN1.

Revisión noviembre 2021: FINAL.

4

Excipientes

Isomaltosa

Evrysdi contiene isomaltosa hidrogenada (2,97 mg por ml). Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Sodio

Evrysdi contiene 0,375 mg de benzoato de sodio por ml. El benzoato de sodio puede aumentar la ictericia (coloración amarillenta de la piel y los ojos) en recién nacidos (de hasta 4 semanas de edad).

Evrysdi contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis de 5 mg, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Pacientes en edad fértil

Anticoncepción en pacientes varones y mujeres

Los pacientes varones y mujeres en edad fértil deben cumplir los siguientes requisitos de anticoncepción:

- Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos altamente eficaces durante el tratamiento y durante al menos 1 mes después de la última dosis.
- Los varones cuya pareja sea una mujer en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos altamente eficaces durante el tratamiento y durante al menos 4 meses después de la última dosis.

Pruebas de embarazo

Es necesario comprobar el estado de embarazo de las mujeres en edad fértil antes de iniciar el tratamiento con Evrysdi. Hay que informar claramente a las embarazadas del posible riesgo para el feto.

Embarazo

No hay datos clínicos del uso de Evrysdi en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva.

No se recomienda Evrysdi durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no empleen métodos anticonceptivos.

Lactancia

Se desconoce si risdiplam se excreta en la leche materna. Los estudios en ratas ponen de manifiesto que risdiplam se excreta en la leche. Dado que se desconoce el potencial de causar daños al lactante, no se recomienda la lactancia durante el tratamiento.

Fertilidad

Pacientes varones

Según los hallazgos preclínicos, la fertilidad masculina puede verse perjudicada durante el tratamiento. En los órganos reproductivos de ratas y monos se observó degeneración y reducción del número de espermatozoides. Según lo observado en estudios animales, es de esperar que los efectos sobre los espermatozoides sean reversibles tras la suspensión de risdiplam.

Los varones pueden plantearse conservar el esperma antes de iniciar el tratamiento o después de un período sin tratamiento de al menos 4 meses. Los varones que deseen engendrar un hijo deben interrumpir el tratamiento durante un mínimo de 4 meses. El tratamiento puede reiniciarse después de la concepción.

Pacientes mujeres

Según los datos preclínicos, no se prevé que risdiplam afecte a la fertilidad femenina.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Evrysdi sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Interacciones

Risdiplam se metaboliza principalmente a través de las enzimas hepáticas flavina monooxigenasa 1 y 3 (FMO1 y 3), y también a través de las enzimas del citocromo P450 (CYPs) 1A1, 2J2, 3A4 y 3A7. Risdiplam no es un sustrato de la proteína de resistencia a múltiples fármacos tipo 1 (MDR1).

Efectos de otros medicamentos sobre risdiplam

La administración conjunta de 200 mg de itraconazol dos veces al día, un inhibidor potente del CYP3A, con una única dosis oral de 6 mg de risdiplam no mostró un efecto clínicamente relevante en los parámetros farmacocinéticos (FC) de risdiplam (11% de aumento del ABC, 9% de disminución de la $C_{máx}$). No es necesario ajustar la dosis cuando Evrysdi se administra junto con un inhibidor del CYP3A.

No se prevén interacciones farmacológicas a través de la vía de FMO1 y FMO3.

Efectos de risdiplam sobre otros medicamentos

Risdiplam es un inhibidor débil del CYP3A. En sujetos adultos sanos, la administración oral de risdiplam una vez al día durante 2 semanas aumentó ligeramente la exposición al midazolam, un sustrato sensible del CYP3A (ABC 11%; $C_{máx}$ 16%). El grado de interacción no se considera clínicamente relevante y, por tanto, no es necesario ajustar la dosis para los sustratos del CYP3A.

Los estudios *in vitro* han mostrado que risdiplam y su principal metabolito humano M1 no son inhibidores significativos de la MDR1 humana, el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP)1B1, el OATP1B3 ni el transportador de aniones orgánicos 1 y 3 (OAT 1 y 3). Sin embargo, risdiplam y su metabolito son inhibidores *in vitro* del transportador de cationes orgánicos humano 2 (OCT2) y de los transportadores de extrusión de múltiples fármacos y toxinas (MATE) 1 y MATE2-K. A las concentraciones terapéuticas del fármaco, no se prevé ninguna interacción con los sustratos de OCT2. No se conoce el efecto en seres humanos de la coadministración de risdiplam sobre la farmacocinética de sustratos de MATE1 y MATE2-K. Según los datos *in vitro*, risdiplam puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos que se eliminan a través de MATE1 o MATE2-K, como la metformina. Si no puede evitarse la coadministración, se deben monitorizar la toxicidad relacionada con el fármaco y se debe considerar reducir la dosis del medicamento coadministrado si fuera necesario.

No hay datos de eficacia o seguridad que avalen el uso concomitante de risdiplam y nusinersen.

No se han estudiado los efectos sinérgicos potenciales de una administración concomitante de risdiplam con fármacos retinotóxicos. Por lo tanto, se recomienda precaución al usar medicamentos concomitantes con toxicidad retiniana conocida o probable.

Revisión noviembre 2021: FINAL.

7

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En pacientes con AME de inicio en la infancia, las reacciones adversas más frecuentes observadas en estudios clínicos de Evrysdi fueron fiebre (48,4%), erupción cutánea (27,4%) y diarrea (16,1%).

En pacientes con AME de inicio tardío, las reacciones adversas más frecuentes observadas en estudios clínicos de Evrysdi fueron fiebre (21,7%), dolor de cabeza (20,0%), diarrea (16,7%) y erupción cutánea (16,7%).

Las reacciones adversas mencionadas anteriormente se dieron sin un patrón clínico o temporal identificable y por lo general se resolvieron a pesar de la continuación del tratamiento en pacientes con AME de inicio en la infancia e inicio posterior. *Véase también en Características farmacológicas – Propiedades, Datos preclínicos sobre seguridad* los efectos de Evrysdi observados en los estudios preclínicos.

Tabla de reacciones adversas

Las categorías de frecuencia correspondientes de cada reacción adversa al medicamento se basan en la convención siguiente: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$). Las reacciones adversas al fármaco de los ensayos clínicos (Tabla 4) se dan según la clasificación de órganos del sistema MedDRA.

Tabla 4. Reacciones adversas observadas en pacientes con AME de inicio en la infancia y de inicio tardío en el contexto de los estudios clínicos de Evrysdi

Sistema de clasificación de órganos	AME de inicio en la infancia (Tipo 1)	AME de inicio tardío (Tipo 2 y 3)
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		
Diarrea	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Náuseas	No procede	Frecuentes
Úlceras bucales y aftosas	Frecuentes	Frecuentes
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		
Erupción cutánea*	Muy frecuentes	Muy frecuentes
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		
Dolor de cabeza	No procede	Muy frecuentes
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>		
Fiebre (incluye hiperpirexia)	Muy frecuentes	Muy frecuentes
<i>Infecciones e infestaciones</i>		
Infecciones del tracto urinario (incluye cistitis)	Frecuentes	Frecuentes
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		
Artralgia	No procede	Frecuentes

* Incluye erupción cutánea, erupción maculopapular, erupción eritematosa, eritema, dermatitis, dermatitis alérgica, erupción papular, foliculitis.

Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar sobre cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de Evrysdi® al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0800-77-ROCHE (76243) o escribiendo a argentina.safety@roche.com.

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT.

***“Ante cualquier inconveniente con el producto,
el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos>
o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234”***

Características farmacológicas - Propiedades

Código ATC: M09AX10.

Grupo farmacoterapéutico: Otros fármacos para trastornos del sistema musculoesquelético.

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Risdiplam es un modificador del empalme del pre-ARNm de supervivencia de la neurona motora 2 (SMN2) diseñado para tratar la AME con origen en mutaciones del gen SMN1 en el cromosoma 5q causantes de la deficiencia de la proteína SMN. La deficiencia de la proteína SMN funcional está directamente relacionada con la fisiopatología de la AME, la cual incluye una pérdida progresiva de neuronas motoras y debilidad muscular. Risdiplam corrige el empalme del SMN2 para desplazar el equilibrio de la exclusión del exón 7 a la inclusión del exón 7 en la transcripción de ARNm, lo que provoca un aumento de la producción de proteína SMN funcional y estable. De este modo, risdiplam trata la AME mediante el aumento y el mantenimiento de los niveles de proteína SMN funcional.

Efectos farmacodinámicos

En los estudios clínicos, risdiplam condujo a un aumento en sangre de la proteína SMN, con un cambio de la mediana superior al doble del valor inicial en las 4 semanas posteriores al inicio del tratamiento. El aumento se mantuvo durante el período de tratamiento (de 12 meses como mínimo) en pacientes con AME de cualquier tipo.

Revisión noviembre 2021: FINAL.

10

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de Evrysdi para el tratamiento de los pacientes con AME de inicio en la infancia (AME Tipo 1) y de inicio tardío (AME Tipo 2 y 3) se ha evaluado en 2 estudios clínicos pivotaes, FIREFISH y SUNFISH. Los pacientes con diagnóstico clínico de AME Tipo 4 no se han estudiado en ensayos clínicos.

AME de inicio en la infancia

El estudio BP39056 (FIREFISH) es un estudio abierto, desarrollado en 2 partes, para investigar la eficacia, seguridad, farmacocinética (FC) y farmacodinamia (FD) de Evrysdi en pacientes sintomáticos con AME de Tipo 1 (todos los pacientes tenían enfermedad confirmada genéticamente con 2 copias del gen SMN2). La parte 1 de FIREFISH se diseñó como la parte del estudio de búsqueda de dosis. La parte 2 confirmatoria del estudio FIREFISH evaluó la eficacia de Evrysdi. Los pacientes de la parte 1 no participaron en la parte 2.

La variable primaria de eficacia fue la capacidad para sentarse sin ayuda durante al menos 5 segundos, medida con el ítem 22 de la escala de la función motora gruesa “Escala de Bayley del desarrollo de lactantes y niños pequeños - Tercera edición (BSID-III)”, al cabo de 12 meses de tratamiento.

Parte 2 del estudio FIREFISH

En la parte 2 del estudio FIREFISH se incluyeron 41 pacientes con AME de Tipo 1. La mediana de la edad de aparición de signos y síntomas clínicos de AME de Tipo 1 se situó en 1,5 meses (intervalo: 1,0-3,0 meses); el 54% eran mujeres, el 54% eran caucásicos y el 34% eran asiáticos. La mediana de la edad en el momento de la inclusión en el estudio fue de 5,3 meses (intervalo: 2,2-6,9 meses), y la mediana del tiempo transcurrido entre la aparición de los síntomas y la primera dosis fue de 3,4 meses (intervalo: 1,0-6,0 meses). En el inicio, la mediana de la puntuación en la prueba para niños de enfermedades neuromusculares del Hospital Infantil de Filadelfia (*Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease, CHOP-INTEND*) era de 22,0 puntos (intervalo: 8,0-37,0) y la mediana de la puntuación de la Sección 2 de la Exploración Neurológica Infantil Hammersmith (*Hammersmith Infant Neurological Examination Module 2, HINE-2*), de 1,0 (intervalo: 0,0-5,0).

La variable primaria fue la proporción de pacientes con la capacidad para estar sentados sin ayuda durante al menos 5 segundos después de 12 meses de tratamiento (escala de la función motora gruesa BSID-III, ítem 22). Las variables principales de eficacia de los pacientes tratados con Evrysdi se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Resumen de los resultados principales de eficacia en el mes 12 (Parte 2 del estudio FIREFISH)

Variables de Eficacia	Proporción de pacientes N = 41 (IC del 90%)
<i>Función motora e hitos del desarrollo</i>	
BSID-III: sentado sin ayuda durante al menos 5 segundos	29,3% (17,8%, 43,1%) p < 0,0001 ^a
CHOP-INTEND: puntuación de 40 o superior	56,1% (42,1%, 59,4%)
CHOP-INTEND: aumento de ≥ 4 puntos respecto al inicio	90,2% (79,1%, 96,6%)
HINE-2: pacientes con respuesta en los hitos motores ^b	78,0% (64,8%, 88,0%)
HINE-2: sentado sin ayuda ^c	24,4% (13,9%, 37,9%)
HINE-2: soporta el peso o se mantiene con ayuda ^d	22,0% (12,0%, 35,2%)
<i>Supervivencia y supervivencia libre de eventos</i>	
Supervivencia libre de eventos ^e	85,4 (73,4%, 92,2%)
Vivos	92,7% (82,2%, 97,1%)
<i>Alimentación</i>	
Capacidad para alimentarse por vía oral ^f	82,9% (70,3%, 91,7%)

Abreviaturas: CHOP-INTEND = Prueba infantil de trastornos neuromusculares del Hospital Infantil de Filadelfia; HINE-2 = Sección 2 de la Exploración neurológica infantil de Hammersmith.

^a El valor de p se basa en una prueba binomial exacta. El resultado se comparó con un umbral del 5%.

^b Según HINE-2: En este análisis se definió como respondedor si se conseguía ≥ 2 puntos de incremento [o puntuación máxima] en la capacidad de dar patadas, o ≥ 1 punto de incremento en los hitos motores de control de la cabeza, rodar, sentarse, gatear, ponerse en pie o caminar y mejora en un número mayor de categorías de hitos motores que el número de categorías con empeoramiento.

^c Sentado sin ayuda incluye pacientes que alcanzan “sentarse estable” (15%, 6/41) y “pivota (gira sobre sí mismo)” (10%, 4/41) según la evaluación por HINE-2.

^d Soporta peso o se mantiene con ayuda incluye pacientes que alcanzan “soporta peso” (17%, 7/41) y “se mantiene con ayuda” (5%, 2/41) según la evaluación por HINE-2.

^e Un evento es alcanzar la variable de ventilación permanente definida como traqueotomía o ≥ 16 horas de ventilación no invasiva al día o intubación durante > 21 días consecutivos en ausencia de evento reversible agudo o después de la resolución de éste. Tres pacientes cumplieron la variable de ventilación permanente antes del mes 12. Los 3 pacientes lograron un aumento de al menos 4 puntos en la puntuación en CHOP-INTEND respecto al inicio.

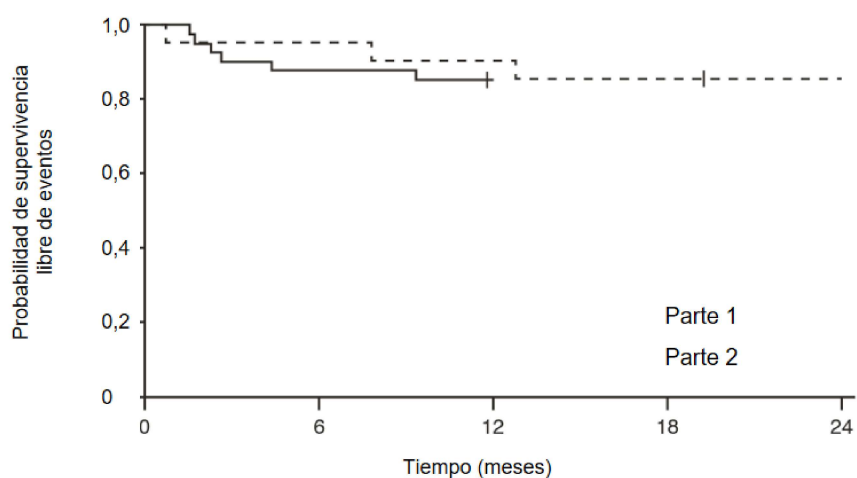
^f Incluye a los pacientes que se alimentaban exclusivamente por vía oral (28 pacientes en total) y a los que se alimentaban por vía oral en combinación con una sonda nasogástrica (6 pacientes en total) en el mes 12.

Los pacientes con AME de inicio en la infancia sin tratamiento, nunca podrían sentarse sin ayuda y solo el 25% sobrevivirían sin ventilación permanente después de los 14 meses de edad.

Revisión noviembre 2021: FINAL.

12

Figura 1. Gráfico de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de eventos (FIREFISH – parte 1 y parte 2)

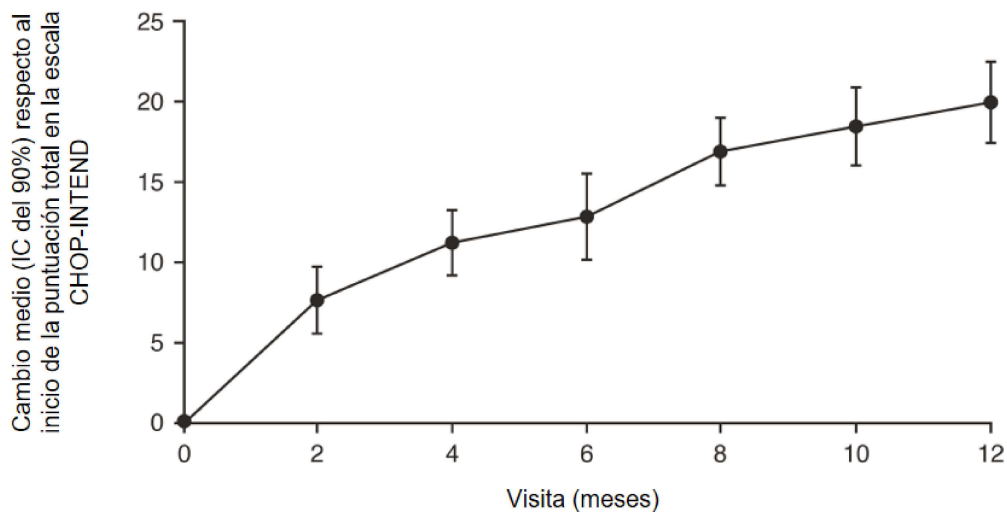


Número de pacientes en riesgo

Todos los pacientes, Parte 1	21	20	19	18	17
Todos los pacientes, Parte 2	41	36	34		

Excluidos: Se excluyó un paciente en la parte 2 porque asistió antes a la visita del mes 12, se excluyó un paciente en la parte 1 después de interrumpir el tratamiento y falleció 3,5 meses más tarde.

Figura 2. Cambio medio respecto al inicio en la puntuación total de la CHOP-INTEND (parte 2 del estudio FIREFISH)



Revisión noviembre 2021: FINAL.

13

Parte 1 del estudio FIREFISH

La eficacia de Evrysdi en los pacientes con AME de Tipo 1 también está respaldada por los resultados de la parte 1 del estudio FIREFISH. En los 21 pacientes de la parte 1, las características iniciales coincidieron con las de los pacientes sintomáticos con AME de Tipo 1. La mediana de la edad en el momento de la inclusión en el estudio fue de 6,7 meses (intervalo: 3,3-6,9 meses), y la mediana del tiempo transcurrido entre la aparición de los síntomas y la primera dosis, de 4,0 meses (intervalo: 2,0-5,8 meses).

Un total de 17 pacientes recibieron la dosis terapéutica de Evrysdi (dosis seleccionada para la parte 2). Después de 12 meses de tratamiento, el 41% (7/17) de estos pacientes eran capaces de estar sentados de forma independiente durante al menos 5 segundos (BSID-III, ítem 22). Después de 24 meses de tratamiento, 3 pacientes más que recibieron la dosis terapéutica pudieron sentarse de forma independiente durante al menos 5 segundos, lo que llevó a un total de 10 pacientes (59%) a alcanzar este hito motor.

Después de 12 meses de tratamiento, el 90% (19/21) de los pacientes estaban vivos y libres de eventos (sin ventilación permanente) y alcanzaron los 15 meses de edad o más. Después de un mínimo de 24 meses de tratamiento, el 81% (17/21) de los pacientes se mantenían con vida y sin eventos y alcanzaron la edad de 28 meses o más (mediana 32 meses, intervalo de 28 a 45 meses), véase *Figura 1*. Tres pacientes murieron durante el tratamiento y un paciente murió a los 3,5 meses de interrumpir el tratamiento.

AME de inicio tardío

El estudio BP39055 (SUNFISH) es un estudio multicéntrico de 2 partes que investiga la eficacia, seguridad, FC y FD de Evrysdi en pacientes entre 2-25 años con AME de Tipo 2 o Tipo 3. La parte 1 fue la parte exploratoria de búsqueda de dosis, y la parte 2 fue la parte de confirmación aleatorizada, doble ciego y controlada con placebo. Los pacientes de la parte 1 no participaron en la parte 2.

La variable primaria fue el cambio respecto a la puntuación inicial en el mes 12 en la escala de la Medición de la Función Motora de 32 ítems (MFM32). La MFM32 tiene la capacidad de evaluar una amplia gama de aspectos de la función motora en una gran variedad de pacientes con AME. La puntuación total en la MFM32 se expresa como un porcentaje (intervalo: 0-100) de la puntuación máxima posible, en la que las puntuaciones más altas indican una mayor función motora.

Parte 2 del estudio SUNFISH

La parte 2 del estudio SUNFISH es la parte aleatorizada, doble ciego y controlada con placebo del estudio SUNFISH en 180 pacientes no ambulatorios con AME de Tipo 2 (71%) o Tipo 3 (29%). Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 2:1 a recibir Evrysdi a la dosis terapéutica o placebo. La aleatorización se estratificó por el grupo de edad (de 2 a 5, de 6 a 11, de 12 a 17 y de 18 a 25 años).

La mediana de edad de los pacientes en el inicio del tratamiento era de 9,0 años (intervalo: 2-25 años), y la mediana del tiempo transcurrido entre la aparición inicial de los síntomas de AME y el primer tratamiento se situó en 102,6 (1- 275) meses. En línea general, el 30% tenía de 2 a 5 años, el 32% tenía de 6 a 11 años, el 26% tenía de 12 a 17 años, y el 12% tenía de 18 a 25 años en el momento de la inclusión en el estudio. De los 180 pacientes incluidos en el estudio, el 51% eran mujeres, el 67% eran caucásicos y el 19% asiáticos. En el inicio, el 67% de los pacientes tenía escoliosis (32% de los pacientes con escoliosis grave). Los pacientes tenían una puntuación media inicial de MFM32 de 46,1 y una puntuación en el Módulo para Extremidades Superiores Revisado (RULM) de 20,1. Las características demográficas iniciales estaban equilibradas en los grupos de placebo y de Evrysdi, con excepción de la escoliosis (63% de los pacientes en el grupo de Evrysdi y 73% de los pacientes en el grupo de control con placebo).

En el análisis principal de la parte 2 del estudio SUNFISH, el cambio respecto al inicio en la puntuación total de la MFM32 en el mes 12, mostró una mejora clínica y estadísticamente significativa entre los pacientes tratados con Evrysdi y los pacientes tratados con placebo. Los resultados del análisis principal y las variables secundarias principales se muestran en la Tabla 2 y la Figura 3.

Tabla 2. Resumen de la eficacia en pacientes con AME de inicio tardío en el mes 12 de tratamiento (Parte 2 del estudio SUNFISH)

Variable	Evrysdi (N = 120)	Placebo (N = 60)
Variable primaria:		
Cambio respecto al inicio en la puntuación total en la MFM32 ¹ en el mes 12 Cambio en la media de MC (IC del 95%)	1,36 (0,61, 2,11)	-0,19 (-1,22, 0,84)
Diferencia respecto al placebo Estimación (IC del 95%) Valor de p ²	1,55 (0,30, 2,81) 0,0156	
Variabes secundarias:		
Proporción de pacientes con un cambio respecto al inicio en la puntuación total en la MFM32 ¹ de 3 o más en el mes 12 (IC del 95%) ¹	38,3% (28,9, 47,6)	23,7% (12,0, 35,4)
Razón de posibilidades (<i>Odds ratio</i>) de la respuesta global (IC del 95%) Valor de p ajustado (no ajustado) ^{3, 4}	2,35 (1,01, 5,44) 0,0469 (0,0469)	
Cambio respecto al inicio en la puntuación total en el RULM ⁵ en el mes 12 Media de MC (IC del 95%)	1,61 (1,00, 2,22)	0,02 (-0,83, 0,87)
Diferencia respecto a la estimación del placebo (IC del 95%) Valor p ajustado (no ajustado) ^{2, 4}	1,59 (0,55, 2,62) 0,0469 (0,0028)	

MC = mínimos cuadrados.

¹ Según la regla de datos ausentes para la MFM32, 6 pacientes fueron excluidos del análisis (Evrysdi N = 115; control con placebo N = 59).

² Datos analizados utilizando un modelo mixto de medidas repetidas con puntuación total inicial, tratamiento, visita, grupo de edad, tratamiento por visita e inicio por visita.

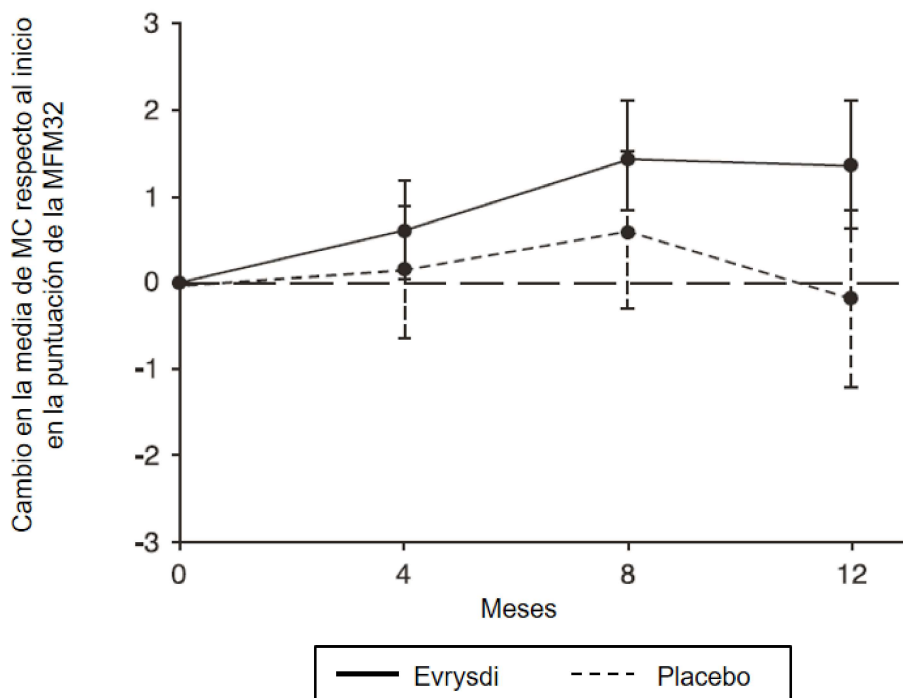
³ Datos analizados mediante regresión logística con puntuación total inicial, tratamiento y grupo de edad.

⁴ Se obtuvo el valor p ajustado para las variables incluidas en los análisis jerárquicos, y se derivó a partir de todos los valores p de las variables en el orden de la jerarquía hasta la variable actual.

⁵ Según la regla de datos ausentes para el RULM, 3 pacientes fueron excluidos del análisis (Evrysdi N = 119; control con placebo N = 58).

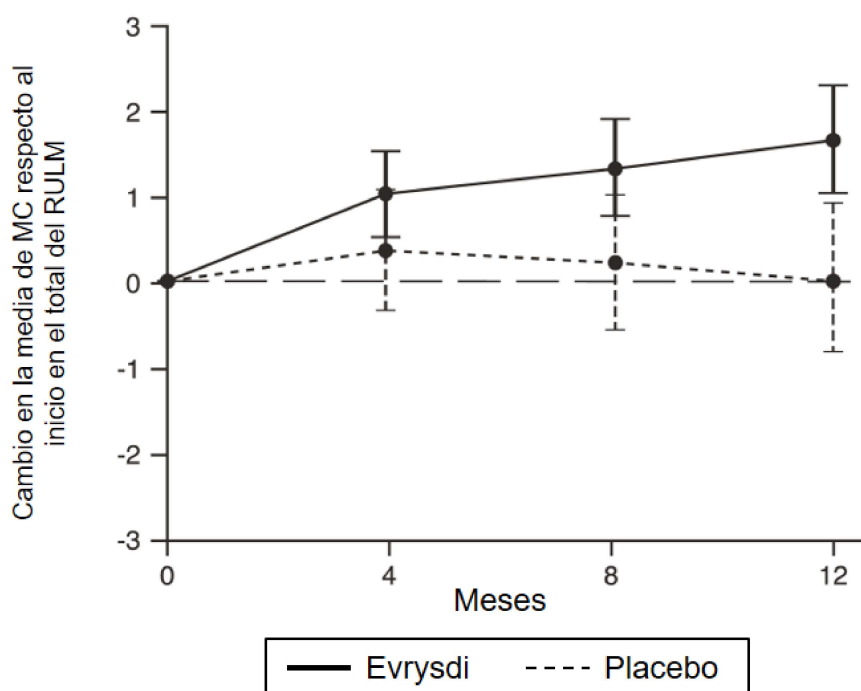
Al finalizar los 12 meses de tratamiento, 117 pacientes continuaron recibiendo Evrysdi. En el momento del análisis de 24 meses, estos pacientes que recibieron tratamiento con Evrysdi durante 24 meses, en general experimentaron el mantenimiento de la mejora de la función motora entre el mes 12 y el mes 24. El cambio medio desde el inicio de MFM32 fue 1,83 (IC del 95%: 0,74, 2,92) y de RULM fue 2,79 (IC del 95%: 1,94, 3,64).

Figura 3. Cambio medio respecto al inicio en la puntuación total en la MFM32 durante 12 meses en la Parte 2 del estudio SUNFISH¹



¹ Diferencia media de mínimos cuadrados (MC) del cambio respecto al inicio en la puntuación de la MFM32 [IC del 95%].

Figura 4. Cambio medio respecto al inicio en la puntuación total en el RULM durante 12 meses en la Parte 2 del estudio SUNFISH¹



¹ Diferencia media de mínimos cuadrados (MC) del cambio respecto al inicio en la puntuación en el RULM [IC del 95%].

Parte 1 del Estudio SUNFISH

La eficacia en los pacientes con AME de inicio tardío también fue respaldada por los resultados de la parte 1, la parte de búsqueda de dosis del estudio SUNFISH. En la parte 1, se incluyó a 51 pacientes con AME de Tipo 2 y 3 (incluyendo 7 pacientes ambulatorios) de entre 2 y 25 años. Después de 1 año de tratamiento se observó una mejora clínicamente significativa en la función motora según la medición de la MFM32, con un cambio medio respecto al inicio de 2,7 puntos (IC del 95%: 1,5, 3,8). La mejora en la MFM32 se mantuvo hasta 2 años de tratamiento (cambio medio de 2,7 puntos [IC del 95%: 1,2, 4.2]).

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Evrysdi en un grupo de la población pediátrica en la atrofia muscular espinal.

Propiedades farmacocinéticas

Los parámetros farmacocinéticos se han caracterizado en sujetos adultos sanos y en pacientes con AME.

Tras la administración del tratamiento como solución oral, la FC de risdiplam fue aproximadamente lineal entre 0,6 mg y 18 mg. La FC de risdiplam se describió mejor con un modelo FC poblacional con absorción en tránsito en tres compartimentos, distribución en dos compartimentos y eliminación de primer orden. Se observó que el peso corporal y la edad ejercieron un efecto significativo sobre la FC.

La exposición estimada ($ABC_{0-24\text{ h}}$ media) en los pacientes con AME de inicio en la infancia (edad de 2-7 meses en el momento de la inclusión en el estudio) a la dosis terapéutica de 0,2 mg/kg una vez al día fue de 1.930 ng•h/ml. La exposición estimada en los pacientes con AME de inicio tardío (2-25 años de edad en el momento de la inclusión en el estudio) en el estudio SUNFISH (parte 2) a la dosis terapéutica (0,25 mg/kg una vez al día en los pacientes con un peso corporal < 20 kg; 5 mg una vez al día en los pacientes con un peso corporal \geq 20 kg) fue de 2.70 ng•h/ml. La concentración máxima observada ($C_{\text{máx}}$ media) fue de 194 ng/ml a 0,2 mg/kg en el estudio FIREFISH y de 120 ng/ml en la parte 2 del estudio SUNFISH.

Absorción

Risdiplam se absorbe rápidamente en el plasma en ayunas con un $t_{\text{máx}}$ situado entre 1 y 4 horas después de la administración oral. En base a datos limitados (N = 3), los alimentos (desayuno con alto contenido en grasas y calorías) no tuvieron efectos relevantes en la exposición a risdiplam. En los estudios clínicos, risdiplam se administró con una comida matinal o después de dar el pecho.

Distribución

Risdiplam se distribuye de manera uniforme por todas las partes del cuerpo, incluido el sistema nervioso central (SNC) atravesando la barrera hematoencefálica, y por tanto produce un aumento de la proteína SMN en el SNC y en todo el organismo. Las concentraciones de risdiplam en el plasma y de la proteína SMN en la sangre reflejan su distribución y efectos farmacodinámicos en tejidos como el cerebro y los músculos.

Las estimaciones de los parámetros farmacocinéticos poblacionales fueron de 98 litros para el volumen central de distribución aparente, 93 litros para el volumen periférico y 0,68 litro/hora para el aclaramiento intercompartimental.

Risdiplam se une principalmente a la albúmina sérica, sin unión a la glucoproteína ácida alfa-1, con una fracción libre del 11%.

Biotransformación

Risdiplam se metaboliza principalmente a través de FMO1 y FMO3, y también a través de los CYP 1A1, 2J2, 3A4 y 3A7.

La administración conjunta de 200 mg de itraconazol dos veces al día, un inhibidor potente del CYP3A, con una única dosis oral de 6 mg de risdiplam no mostró efectos clínicamente relevantes sobre la FC de risdiplam (11% de aumento del ABC, 9% de disminución de la $C_{máx}$).

Eliminación

Los análisis FC poblacionales calcularon un aclaramiento aparente (CL/F) de 2,6 litros/hora para risdiplam. La vida media efectiva de risdiplam fue de aproximadamente 50 horas en los pacientes con AME.

Risdiplam no es un sustrato de la proteína de resistencia a múltiples fármacos 1 (MDR1).

Aproximadamente el 53% de la dosis (14% de risdiplam inalterado) se excreta en las heces y el 28% en la orina (8% de risdiplam inalterado). El fármaco original fue el componente principal presente en el plasma y representa el 83% del material relacionado con el fármaco en circulación. El metabolito farmacológicamente inactivo M1 fue identificado como el principal metabolito circulante.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Población pediátrica

El peso corporal y la edad se identificaron como covariables en el análisis FC poblacional. Por tanto, la dosis se ajusta en función de la edad (menor y mayor de 2 años) y el peso corporal (hasta 20 kg) para obtener una exposición similar en todo el intervalo de edad y de peso corporal. No se dispone de datos en pacientes menores de 2 meses de edad.

Población de edad avanzada

No se han realizado estudios específicos para investigar la FC en pacientes con AME mayores de 60 años de edad. En los estudios FC clínicos se incluyó a sujetos sin AME de hasta 69 años de edad, lo que indica que no es necesario ajustar la dosis para pacientes de hasta 69 años.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios para investigar la FC de risdiplam en pacientes con insuficiencia renal. La eliminación de risdiplam de forma inalterada a través de la excreción renal es insignificante (8%).

Insuficiencia hepática

La insuficiencia hepática leve y moderada no tuvo un efecto significativo sobre la FC de risdiplam. Tras una única administración oral de 5 mg de risdiplam, los cocientes medios de la $C_{máx}$ y el ABC se situaron en 0,95 y 0,80 en los sujetos con insuficiencia hepática leve (N = 8) y en 1,20 y 1,08 en los sujetos con insuficiencia hepática moderada (N = 8) en comparación con los controles sanos emparejados (N = 10). No se ha estudiado la seguridad y FC en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Etnia

La FC de risdiplam no difiere en sujetos japoneses y caucásicos.

Datos preclínicos de seguridad

Alteración de la fertilidad

El tratamiento con risdiplam se asoció a la detención de células germinales masculinas en ratas y monos sin márgenes de seguridad basado en exposiciones sistémica en el nivel sin efecto adverso observado (NOAEL). Estos efectos condujeron a espermatoцитos deteriorados, degeneración/necrosis del epitelio siminífero, y a oligo/aspermia en el epidídimo. Los efectos de risdiplam sobre las células del espermatoцитos están probablemente relacionados con una interferencia de risdiplam en el ciclo celular de las células en división, que es específica del estadio y se espera que sea reversible. No se han observado efectos en los órganos reproductores femeninos de las ratas y los monos después del tratamiento con risdiplam.

No se han realizado estudios de fertilidad ni de desarrollo embrionario temprano con administración concomitante de risdiplam, ya que la detención de los espermatoцитos y el potencial embriotóxico en tratamiento ya se identificaron con el tratamiento de ratas y monos en otros estudios de toxicidad. En dos estudios en los que se aparearon ratas, no se observó ningún deterioro de la fertilidad de los machos o de las hembras, ni después de completar un período de tratamiento de 13 semanas a partir del destete, ni 8 semanas después de completar un período de tratamiento de 4 semanas a partir de los 4 días de edad.

Efecto sobre la estructura de la retina

El tratamiento crónico de monos con risdiplam ha demostrado un efecto en la retina en términos de degeneración fotorreceptora que se inicia en la periferia de la retina. Tras el cese del tratamiento, los efectos en la retinografía fueron principalmente reversibles, pero no se recuperó la degeneración fotorreceptora. Los efectos se controlaron con tomografía de coherencia óptica (*OCT por sus siglas en inglés*) y con electroretinografía (ERG). Se observaron efectos con exposiciones superiores al doble de la exposición en seres humanos a la dosis terapéutica sin margen de seguridad basado en exposiciones sistémicas en el NOAEL. Estos hallazgos no se observaron en ratas albinas o pigmentadas que recibieron risdiplam de manera prolongada a exposiciones superiores a las de los monos.

Efecto sobre los tejidos epiteliales

Se han observado efectos sobre la piel, la laringe y la histología del párpado y el tubo gastrointestinal en ratas y monos tratados con risdiplam. Los cambios empezaron a ser visibles a dosis elevadas con el tratamiento de 2 semanas y a más largo plazo. Con un tratamiento crónico de 39 semanas en monos, el NOAEL se situó en una exposición superior al doble de la exposición media en los seres humanos a la dosis terapéutica.

Efecto sobre los parámetros hematológicos

En la prueba aguda de micronúcleos en médula ósea en ratas, se observó una reducción de más del 50% en la proporción de eritrocitos policromáticos (jóvenes) y normocromáticos (adultos), indicativa de una importante toxicidad en la médula ósea, al nivel alto de dosis con una exposición de 15 veces superior a la exposición media en los seres humanos a la dosis terapéutica. Con un tratamiento más prolongado en ratas, durante 26 semanas, los márgenes de exposición en el NOAEL fueron aproximadamente 4 veces superior a la exposición media en los seres humanos a la dosis terapéutica.

Genotoxicidad

Risdiplam no es mutagénico en un ensayo de mutación inversa bacteriana. En células de mamífero *in vitro* y en médula ósea de rata, risdiplam aumenta la frecuencia de las células micronucleadas. Se observó inducción de micronúcleos en médula ósea en varios estudios de toxicidad en ratas (animales jóvenes y adultos). El NOAEL en los estudios está asociado a una exposición de aproximadamente 1,5 veces la exposición en los seres humanos a la dosis terapéutica. Los datos indicaron que este efecto es indirecto y secundario a una interferencia de risdiplam en el ciclo celular de las células en división. Risdiplam no tiene potencial de dañar el ADN directamente.

Toxicidad para la reproducción

En estudios en ratas preñadas tratadas con risdiplam, se evidenció una toxicidad embriofetal con menor peso fetal y retraso del desarrollo. El NOAEL de este efecto fue aproximadamente dos veces superior a los niveles de exposición alcanzados a la dosis terapéutica de risdiplam en los pacientes. En estudios con conejas preñadas, se observaron efectos dismorfogénicos a las exposiciones también asociadas a toxicidad materna. Estos consistieron en cuatro fetos (4%) de 4 camadas (22%) con hidrocefalia. El NOAEL fue aproximadamente cuatro veces los niveles de exposición alcanzados a la dosis terapéutica de risdiplam en los pacientes.

En un estudio del desarrollo pre y posnatal en ratas tratadas diariamente con risdiplam, risdiplam causó un leve retraso en la duración de la gestación. Los estudios en ratas embarazadas y lactantes pusieron de manifiesto que risdiplam atraviesa la barrera placentaria y se excreta en la leche.

Carcinogenicidad

Se está realizando un estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratas. Un estudio con ratones transgénicos rasH2 tratados durante 6 meses no ha generado ninguna evidencia de potencial tumorigénico.

Estudios en animales jóvenes

Los datos en animales jóvenes no muestran riesgos especiales en humanos.

Sobredosificación

No hay antídoto conocido para la sobredosis de Evrysdi. En caso de sobredosis, es necesario controlar estrictamente al paciente e instaurar un tratamiento de apoyo.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247;

Policlínico Dr. G. A. Posadas: (011) 4654-6648; (011) 4658-7777;

Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115; (011) 4363-2100/2200 (Interno 6217).

Observaciones particulares

Incompatibilidades

No procede.

Precauciones especiales de conservación

Polvo para solución oral (sin reconstituir)

Conservar el polvo para solución oral a una temperatura inferior a 25°C, en el frasco original de color ámbar, para proteger de la luz.

Solución para administración oral (luego de reconstitución)

Conservar la solución oral en heladera entre 2°C y 8°C, en el frasco original de color ámbar, para proteger de la luz, y mantener siempre en posición vertical, con la tapa perfectamente cerrada.

Revisión noviembre 2021: FINAL.

23

Naturaleza y contenido del envase

Frasco de vidrio tipo III de color ámbar, con tapa de rosca con precinto y a prueba de niños.

Cada envase contiene: un frasco, 1 adaptador para el frasco y jeringas orales de color ámbar graduadas y reutilizables (dos de 6 ml y dos de 12 ml).

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Es necesario que un profesional de la salud (por ejemplo, farmacéutico) reconstituya el polvo de Evrysdi para obtener la solución oral antes de su dispensación.

Preparación

La manipulación del polvo para solución oral de Evrysdi debe efectuarse con precaución. Evite la inhalación y el contacto directo del polvo seco y de la solución reconstituida con la piel o las membranas mucosas.

Use guantes desechables durante la reconstitución y al limpiar la superficie exterior del frasco o la tapa, así como al limpiar la superficie de trabajo después de la reconstitución. En caso de contacto, lavar abundantemente con agua y jabón; aclarar los ojos con agua.

Instrucciones de reconstitución

1. Golpee suavemente la parte inferior del frasco de vidrio cerrado para soltar el polvo.
2. Retire la tapa. No deseche la tapa.
3. Vierta con cuidado 79 ml de agua purificada o agua para preparaciones inyectables en el frasco de Evrysdi para obtener el 0,75 mg/ml de solución oral.
4. Sobre una mesa sujete el frasco del medicamento con una mano. Inserte el adaptador para el frasco en la abertura empujándolo hacia abajo con la otra mano. Asegúrese de que el adaptador está completamente presionado contra el borde del frasco.
5. Vuelva a colocar la tapa en el frasco y ciérrelo bien. Asegúrese de que está perfectamente cerrado y, a continuación, agítelo bien durante 15 segundos. Espere 10 minutos. Debe haber obtenido una solución transparente. Posteriormente, vuelva a agitarlo bien durante otros 15 segundos.
6. Escriba la fecha de “Desechar después de” de la solución en la etiqueta del frasco y en el embalaje. (La fecha de “Desechar después de” se calcula en 64 días después de la reconstitución; el día de la reconstitución se cuenta como día 0). Vuelva a colocar el frasco en su embalaje original con las jeringas (en bolsas), el prospecto y la información para el paciente que incluye las instrucciones de uso - administración.

Desechar cualquier porción no utilizada transcurridos los 64 días desde la reconstitución.

Revisión noviembre 2021: FINAL.

24

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Este medicamento no debe ser utilizado después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Presentación

1 frasco contiene 60 mg de risdiplam en 2 g de polvo para solución oral.

Cada ml de la solución reconstituida contiene 0,75 mg de risdiplam

1 adaptador para el frasco

2 jeringas para uso oral reutilizables de 6 ml (en bolsas)

2 jeringas para uso oral reutilizables de 12 ml (en bolsas)

envase con 1

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Fabricado y

acondicionado (primario) por:

F. Hoffmann-La Roche Ltd.
Basilea, Suiza

Acondicionado (secundario y etiquetado) por:

F. Hoffmann-La Roche Ltd.
Kaiseraugst, Suiza

Importado por:

Productos Roche S.A.Q. e I.
Rawson 3150, Ricardo Rojas, Tigre,
Provincia de Buenos Aires, Argentina
Director Técnico: Luis A. Cresta, Farmacéutico

Servicio de Atención al Cliente (Argentina):

0800-77-ROCHE (76243)

Fecha de última revisión: noviembre 2021.

IMA(2019-0057)+RI+EMA(EMEAHC005145 y corrigendum)+ANMAT(Nvo link RA+rcp 3).

Revisión noviembre 2021: FINAL.



MARGARIDE Andrea Rosana
CUIL 27181390676



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

**PROYECTO DE PROSPECTO
INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL
(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)**

**Evrysdi®
Risdiplam
Roche**

**Polvo para solución oral (sin reconstituir)
Solución para administración oral (luego de la reconstitución)**

Industria suiza
Expendio bajo receta

Composición

Cada frasco contiene 60 mg de risdiplam en 2 g de polvo para solución oral, en un excipiente compuesto por: manitol 1.344,70 mg, isomaltosa hidrogenada 237,25 mg, aroma de frutilla 150,00 mg, ácido tartárico 120,50 mg, benzoato de sodio 30,00 mg, macrogol 6.000: 20,00 mg, sucralosa 16,00 mg, ácido ascórbico 14,10 mg y edetato disódico dihidrato 7,45 mg.

Cada ml de la solución reconstituida contiene 0,75 mg de risdiplam.

Excipientes con efecto conocido

Cada ml contiene 0,38 mg de benzoato de sodio y 2,97 mg de isomaltosa hidrogenada.

Acción terapéutica

Risdiplam es un modificador de empalme de la neurona motora de supervivencia 2 (SMN2) diseñado para tratar pacientes con atrofia muscular espinal (AME) provocada por mutaciones en el cromosoma 5q que derivan en la deficiencia de proteínas SMN.

Indicaciones

Evrysdi está indicado para el tratamiento de la atrofia muscular espinal (AME) 5q en pacientes de dos meses o mayores, con un diagnóstico clínico de AME Tipo 1, Tipo 2 o Tipo 3, o que tienen entre una y cuatro copias del gen SMN2.

Revisión noviembre 2021: FINAL.

1

Posología y formas de administración

El tratamiento con Evrysdi debe iniciarlo un médico con experiencia en el manejo de la AME.

Posología

La dosis diaria recomendada de Evrysdi se determina en función de la edad y el peso corporal (véase Tabla 3). Evrysdi se administra por vía oral una vez al día después de las comidas y aproximadamente a la misma hora del día.

Tabla 3. Pauta posológica por edad y peso corporal

<i>Edad y peso corporal</i>	<i>Dosis diaria recomendada</i>
2 meses a < 2 años	0,20 mg/kg
≥ 2 años (< 20 kg)	0,25 mg/kg
≥ 2 años (≥ 20 kg)	5 mg

No se ha estudiado el tratamiento con una dosis diaria superior a 5 mg.

Dosis retrasadas u olvidadas

Si se olvida una dosis, esta debe administrarse lo antes posible si aún no han transcurrido 6 horas desde la administración de la dosis programada. De lo contrario, se debe omitir la dosis olvidada y administrar la siguiente dosis al día siguiente en su horario habitual.

Si una dosis no se ingiere en su totalidad o en caso de vómito después de tomar una dosis de Evrysdi, no se debe administrar otra para compensar la dosis incompleta. La siguiente dosis se debe administrar a la hora programada habitual.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada en base a los datos limitados disponibles en pacientes de 65 años y mayores.

Insuficiencia renal

Risdiplam no se ha estudiado en esta población. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Revisión noviembre 2021: FINAL.

2

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. En pacientes con insuficiencia hepática grave no se ha estudiado y podría aumentar la exposición a risdiplam.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de risdiplam en pacientes pediátricos < 2 meses. No se dispone de datos.

Formas de administración

Vía oral.

Evrysdi debe reconstituirlo un profesional sanitario (PS) antes de su dispensación. Se recomienda que un PS comente con el paciente o el cuidador cómo preparar la dosis diaria prescrita antes de la administración de la primera dosis.

Evrysdi se toma por vía oral una vez al día después de las comidas, y aproximadamente a la misma hora del día, utilizando la jeringa oral reutilizable incluida. En los lactantes que reciben lactancia materna Evrysdi debe administrarse después de la lactancia, Evrysdi no se debe mezclar con leche o leche en polvo.

Evrysdi se debe tomar inmediatamente después de su extracción con la jeringa oral. Si no se toma en los siguientes 5 minutos, se debe desechar la solución que hay en la jeringa oral y preparar una nueva dosis. Si Evrysdi se derrama o entra en contacto con la piel, se debe lavar la zona con agua y jabón.

El paciente debe beber agua después de tomar Evrysdi para garantizar la completa deglución del medicamento. Si el paciente es incapaz de deglutir y tiene una sonda nasogástrica o de gastrostomía *in situ*, Evrysdi puede administrarse a través de la sonda. La sonda debe lavarse con agua después de la administración de Evrysdi.

Selección de la jeringa oral para la dosis diaria prescrita

Tamaño de la jeringa	Volumen de administración	Incrementos de la jeringa
6 ml	De 1 ml a 6 ml	0,1 ml
12 ml	De 6,2 ml a 6,6 ml	0,2 ml

Para calcular el volumen de administración, se deben tener en cuenta las líneas de graduación de la jeringa. El volumen de la dosis se debe ajustar redondeando a la línea de graduación más cercana marcada en la jeringa oral seleccionada.

Contraindicaciones

Evrysdi está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a risdiplam o a cualquiera de sus excipientes.

Precauciones y advertencias

Toxicidad embriofetal potencial

Se ha observado toxicidad embriofetal en estudios con animales. Se debe informar a los pacientes en edad fértil de los riesgos y deben utilizar métodos anticonceptivos altamente eficaces durante el tratamiento y hasta al menos 1 mes después de la última dosis si son pacientes mujeres, y 4 meses después de la última dosis si son pacientes varones. Antes de iniciar el tratamiento con Evrysdi se debe verificar si la paciente mujer en edad fértil pudiera estar embarazada.

Posibles efectos en la fertilidad masculina

Teniendo en cuenta las observaciones realizadas en los estudios con animales, los pacientes varones no deben donar esperma durante el tratamiento y durante 4 meses después de la última dosis de Evrysdi. Antes de iniciar el tratamiento con Evrysdi, se deben valorar con el paciente varón en edad fértil las posibles estrategias para preservar la fertilidad. No se han investigado en seres humanos los efectos de Evrysdi sobre la fertilidad masculina.

Toxicidad retiniana

Los efectos de Evrysdi sobre la estructura de la retina, observados en los estudios preclínicos sobre seguridad, no se han observado en los estudios clínicos con pacientes con AME. Sin embargo, los datos a largo plazo son limitados. Por consiguiente, no se ha establecido la relevancia clínica a largo plazo de estos hallazgos preclínicos.

Uso con terapia génica para la AME

No hay datos de eficacia del tratamiento con Evrysdi cuando se utiliza en pacientes que previamente han recibido terapia génica SMN1.

Revisión noviembre 2021: FINAL.

4

Excipientes

Isomaltosa

Evrysdi contiene isomaltosa hidrogenada (2,97 mg por ml). Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Sodio

Evrysdi contiene 0,375 mg de benzoato de sodio por ml. El benzoato de sodio puede aumentar la ictericia (coloración amarillenta de la piel y los ojos) en recién nacidos (de hasta 4 semanas de edad).

Evrysdi contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis de 5 mg, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Pacientes en edad fértil

Anticoncepción en pacientes varones y mujeres

Los pacientes varones y mujeres en edad fértil deben cumplir los siguientes requisitos de anticoncepción:

- Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos altamente eficaces durante el tratamiento y durante al menos 1 mes después de la última dosis.
- Los varones cuya pareja sea una mujer en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos altamente eficaces durante el tratamiento y durante al menos 4 meses después de la última dosis.

Pruebas de embarazo

Es necesario comprobar el estado de embarazo de las mujeres en edad fértil antes de iniciar el tratamiento con Evrysdi. Hay que informar claramente a las embarazadas del posible riesgo para el feto.

Embarazo

No hay datos clínicos del uso de Evrysdi en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva.

No se recomienda Evrysdi durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no empleen métodos anticonceptivos.

Lactancia

Se desconoce si risdiplam se excreta en la leche materna. Los estudios en ratas ponen de manifiesto que risdiplam se excreta en la leche. Dado que se desconoce el potencial de causar daños al lactante, no se recomienda la lactancia durante el tratamiento.

Fertilidad

Pacientes varones

Según los hallazgos preclínicos, la fertilidad masculina puede verse perjudicada durante el tratamiento. En los órganos reproductivos de ratas y monos se observó degeneración y reducción del número de espermatozoides. Según lo observado en estudios animales, es de esperar que los efectos sobre los espermatozoides sean reversibles tras la suspensión de risdiplam.

Los varones pueden plantearse conservar el esperma antes de iniciar el tratamiento o después de un período sin tratamiento de al menos 4 meses. Los varones que deseen engendrar un hijo deben interrumpir el tratamiento durante un mínimo de 4 meses. El tratamiento puede reiniciarse después de la concepción.

Pacientes mujeres

Según los datos preclínicos, no se prevé que risdiplam afecte a la fertilidad femenina.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Evrysdi sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Interacciones

Risdiplam se metaboliza principalmente a través de las enzimas hepáticas flavina monooxigenasa 1 y 3 (FMO1 y 3), y también a través de las enzimas del citocromo P450 (CYPs) 1A1, 2J2, 3A4 y 3A7. Risdiplam no es un sustrato de la proteína de resistencia a múltiples fármacos tipo 1 (MDR1).

Efectos de otros medicamentos sobre risdiplam

La administración conjunta de 200 mg de itraconazol dos veces al día, un inhibidor potente del CYP3A, con una única dosis oral de 6 mg de risdiplam no mostró un efecto clínicamente relevante en los parámetros farmacocinéticos (FC) de risdiplam (11% de aumento del ABC, 9% de disminución de la $C_{máx}$). No es necesario ajustar la dosis cuando Evrysdi se administra junto con un inhibidor del CYP3A.

No se prevén interacciones farmacológicas a través de la vía de FMO1 y FMO3.

Efectos de risdiplam sobre otros medicamentos

Risdiplam es un inhibidor débil del CYP3A. En sujetos adultos sanos, la administración oral de risdiplam una vez al día durante 2 semanas aumentó ligeramente la exposición al midazolam, un sustrato sensible del CYP3A (ABC 11%; $C_{máx}$ 16%). El grado de interacción no se considera clínicamente relevante y, por tanto, no es necesario ajustar la dosis para los sustratos del CYP3A.

Los estudios *in vitro* han mostrado que risdiplam y su principal metabolito humano M1 no son inhibidores significativos de la MDR1 humana, el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP)1B1, el OATP1B3 ni el transportador de aniones orgánicos 1 y 3 (OAT 1 y 3). Sin embargo, risdiplam y su metabolito son inhibidores *in vitro* del transportador de cationes orgánicos humano 2 (OCT2) y de los transportadores de extrusión de múltiples fármacos y toxinas (MATE) 1 y MATE2-K. A las concentraciones terapéuticas del fármaco, no se prevé ninguna interacción con los sustratos de OCT2. No se conoce el efecto en seres humanos de la coadministración de risdiplam sobre la farmacocinética de sustratos de MATE1 y MATE2-K. Según los datos *in vitro*, risdiplam puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos que se eliminan a través de MATE1 o MATE2-K, como la metformina. Si no puede evitarse la coadministración, se deben monitorizar la toxicidad relacionada con el fármaco y se debe considerar reducir la dosis del medicamento coadministrado si fuera necesario.

No hay datos de eficacia o seguridad que avalen el uso concomitante de risdiplam y nusinersen.

No se han estudiado los efectos sinérgicos potenciales de una administración concomitante de risdiplam con fármacos retinotóxicos. Por lo tanto, se recomienda precaución al usar medicamentos concomitantes con toxicidad retiniana conocida o probable.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En pacientes con AME de inicio en la infancia, las reacciones adversas más frecuentes observadas en estudios clínicos de Evrysdi fueron fiebre (48,4%), erupción cutánea (27,4%) y diarrea (16,1%).

En pacientes con AME de inicio tardío, las reacciones adversas más frecuentes observadas en estudios clínicos de Evrysdi fueron fiebre (21,7%), dolor de cabeza (20,0%), diarrea (16,7%) y erupción cutánea (16,7%).

Las reacciones adversas mencionadas anteriormente se dieron sin un patrón clínico o temporal identificable y por lo general se resolvieron a pesar de la continuación del tratamiento en pacientes con AME de inicio en la infancia e inicio posterior. *Véase también en Características farmacológicas – Propiedades, Datos preclínicos sobre seguridad* los efectos de Evrysdi observados en los estudios preclínicos.

Tabla de reacciones adversas

Las categorías de frecuencia correspondientes de cada reacción adversa al medicamento se basan en la convención siguiente: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$). Las reacciones adversas al fármaco de los ensayos clínicos (Tabla 4) se dan según la clasificación de órganos del sistema MedDRA.

Tabla 4. Reacciones adversas observadas en pacientes con AME de inicio en la infancia y de inicio tardío en el contexto de los estudios clínicos de Evrysdi

Sistema de clasificación de órganos	AME de inicio en la infancia (Tipo 1)	AME de inicio tardío (Tipo 2 y 3)
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		
Diarrea	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Náuseas	No procede	Frecuentes
Úlceras bucales y aftosas	Frecuentes	Frecuentes
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		
Erupción cutánea*	Muy frecuentes	Muy frecuentes
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		
Dolor de cabeza	No procede	Muy frecuentes
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>		
Fiebre (incluye hiperpirexia)	Muy frecuentes	Muy frecuentes
<i>Infecciones e infestaciones</i>		
Infecciones del tracto urinario (incluye cistitis)	Frecuentes	Frecuentes
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		
Artralgia	No procede	Frecuentes

* Incluye erupción cutánea, erupción maculopapular, erupción eritematosa, eritema, dermatitis, dermatitis alérgica, erupción papular, foliculitis.

Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar sobre cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de Evrysdi® al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0800-77-ROCHE (76243) o escribiendo a argentina.safety@roche.com.

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT.

***“Ante cualquier inconveniente con el producto,
el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos>
o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234”***

Características farmacológicas - Propiedades

Código ATC: M09AX10.

Grupo farmacoterapéutico: Otros fármacos para trastornos del sistema musculoesquelético.

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Risdiplam es un modificador del empalme del pre-ARNm de supervivencia de la neurona motora 2 (SMN2) diseñado para tratar la AME con origen en mutaciones del gen SMN1 en el cromosoma 5q causantes de la deficiencia de la proteína SMN. La deficiencia de la proteína SMN funcional está directamente relacionada con la fisiopatología de la AME, la cual incluye una pérdida progresiva de neuronas motoras y debilidad muscular. Risdiplam corrige el empalme del SMN2 para desplazar el equilibrio de la exclusión del exón 7 a la inclusión del exón 7 en la transcripción de ARNm, lo que provoca un aumento de la producción de proteína SMN funcional y estable. De este modo, risdiplam trata la AME mediante el aumento y el mantenimiento de los niveles de proteína SMN funcional.

Efectos farmacodinámicos

En los estudios clínicos, risdiplam condujo a un aumento en sangre de la proteína SMN, con un cambio de la mediana superior al doble del valor inicial en las 4 semanas posteriores al inicio del tratamiento. El aumento se mantuvo durante el período de tratamiento (de 12 meses como mínimo) en pacientes con AME de cualquier tipo.

Revisión noviembre 2021: FINAL.

10

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de Evrysdi para el tratamiento de los pacientes con AME de inicio en la infancia (AME Tipo 1) y de inicio tardío (AME Tipo 2 y 3) se ha evaluado en 2 estudios clínicos pivotaes, FIREFISH y SUNFISH. Los pacientes con diagnóstico clínico de AME Tipo 4 no se han estudiado en ensayos clínicos.

AME de inicio en la infancia

El estudio BP39056 (FIREFISH) es un estudio abierto, desarrollado en 2 partes, para investigar la eficacia, seguridad, farmacocinética (FC) y farmacodinamia (FD) de Evrysdi en pacientes sintomáticos con AME de Tipo 1 (todos los pacientes tenían enfermedad confirmada genéticamente con 2 copias del gen SMN2). La parte 1 de FIREFISH se diseñó como la parte del estudio de búsqueda de dosis. La parte 2 confirmatoria del estudio FIREFISH evaluó la eficacia de Evrysdi. Los pacientes de la parte 1 no participaron en la parte 2.

La variable primaria de eficacia fue la capacidad para sentarse sin ayuda durante al menos 5 segundos, medida con el ítem 22 de la escala de la función motora gruesa “Escala de Bayley del desarrollo de lactantes y niños pequeños - Tercera edición (BSID-III)”, al cabo de 12 meses de tratamiento.

Parte 2 del estudio FIREFISH

En la parte 2 del estudio FIREFISH se incluyeron 41 pacientes con AME de Tipo 1. La mediana de la edad de aparición de signos y síntomas clínicos de AME de Tipo 1 se situó en 1,5 meses (intervalo: 1,0-3,0 meses); el 54% eran mujeres, el 54% eran caucásicos y el 34% eran asiáticos. La mediana de la edad en el momento de la inclusión en el estudio fue de 5,3 meses (intervalo: 2,2-6,9 meses), y la mediana del tiempo transcurrido entre la aparición de los síntomas y la primera dosis fue de 3,4 meses (intervalo: 1,0-6,0 meses). En el inicio, la mediana de la puntuación en la prueba para niños de enfermedades neuromusculares del Hospital Infantil de Filadelfia (*Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease, CHOP-INTEND*) era de 22,0 puntos (intervalo: 8,0-37,0) y la mediana de la puntuación de la Sección 2 de la Exploración Neurológica Infantil Hammersmith (*Hammersmith Infant Neurological Examination Module 2, HINE-2*), de 1,0 (intervalo: 0,0-5,0).

La variable primaria fue la proporción de pacientes con la capacidad para estar sentados sin ayuda durante al menos 5 segundos después de 12 meses de tratamiento (escala de la función motora gruesa BSID-III, ítem 22). Las variables principales de eficacia de los pacientes tratados con Evrysdi se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Resumen de los resultados principales de eficacia en el mes 12 (Parte 2 del estudio FIREFISH)

Variables de Eficacia	Proporción de pacientes N = 41 (IC del 90%)
<i>Función motora e hitos del desarrollo</i>	
BSID-III: sentado sin ayuda durante al menos 5 segundos	29,3% (17,8%, 43,1%) p < 0,0001 ^a
CHOP-INTEND: puntuación de 40 o superior	56,1% (42,1%, 59,4%)
CHOP-INTEND: aumento de ≥ 4 puntos respecto al inicio	90,2% (79,1%, 96,6%)
HINE-2: pacientes con respuesta en los hitos motores ^b	78,0% (64,8%, 88,0%)
HINE-2: sentado sin ayuda ^c	24,4% (13,9%, 37,9%)
HINE-2: soporta el peso o se mantiene con ayuda ^d	22,0% (12,0%, 35,2%)
<i>Supervivencia y supervivencia libre de eventos</i>	
Supervivencia libre de eventos ^e	85,4 (73,4%, 92,2%)
Vivos	92,7% (82,2%, 97,1%)
<i>Alimentación</i>	
Capacidad para alimentarse por vía oral ^f	82,9% (70,3%, 91,7%)

Abreviaturas: CHOP-INTEND = Prueba infantil de trastornos neuromusculares del Hospital Infantil de Filadelfia; HINE-2 = Sección 2 de la Exploración neurológica infantil de Hammersmith.

^a El valor de p se basa en una prueba binomial exacta. El resultado se comparó con un umbral del 5%.

^b Según HINE-2: En este análisis se definió como respondedor si se conseguía ≥ 2 puntos de incremento [o puntuación máxima] en la capacidad de dar patadas, o ≥ 1 punto de incremento en los hitos motores de control de la cabeza, rodar, sentarse, gatear, ponerse en pie o caminar y mejora en un número mayor de categorías de hitos motores que el número de categorías con empeoramiento.

^c Sentado sin ayuda incluye pacientes que alcanzan “sentarse estable” (15%, 6/41) y “pivota (gira sobre sí mismo)” (10%, 4/41) según la evaluación por HINE-2.

^d Soporta peso o se mantiene con ayuda incluye pacientes que alcanzan “soporta peso” (17%, 7/41) y “se mantiene con ayuda” (5%, 2/41) según la evaluación por HINE-2.

^e Un evento es alcanzar la variable de ventilación permanente definida como traqueotomía o ≥ 16 horas de ventilación no invasiva al día o intubación durante > 21 días consecutivos en ausencia de evento reversible agudo o después de la resolución de éste. Tres pacientes cumplieron la variable de ventilación permanente antes del mes 12. Los 3 pacientes lograron un aumento de al menos 4 puntos en la puntuación en CHOP-INTEND respecto al inicio.

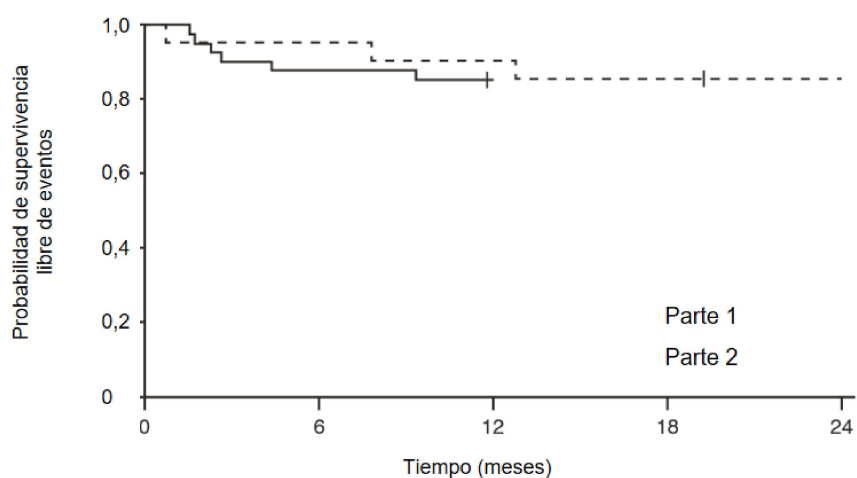
^f Incluye a los pacientes que se alimentaban exclusivamente por vía oral (28 pacientes en total) y a los que se alimentaban por vía oral en combinación con una sonda nasogástrica (6 pacientes en total) en el mes 12.

Los pacientes con AME de inicio en la infancia sin tratamiento, nunca podrían sentarse sin ayuda y solo el 25% sobrevivirían sin ventilación permanente después de los 14 meses de edad.

Revisión noviembre 2021: FINAL.

12

Figura 1. Gráfico de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de eventos (FIREFISH – parte 1 y parte 2)

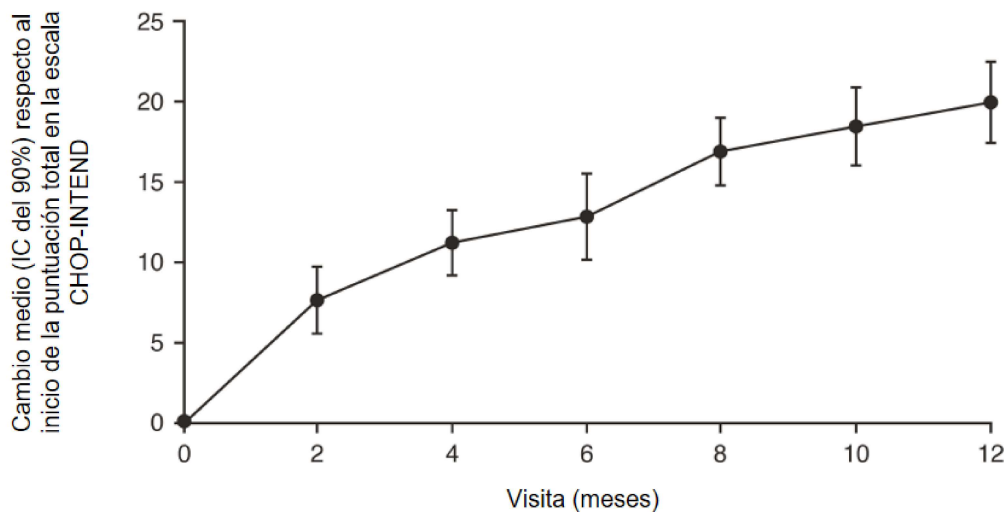


Número de pacientes en riesgo

Todos los pacientes, Parte 1	21	20	19	18	17
Todos los pacientes, Parte 2	41	36	34		

Excluidos: Se excluyó un paciente en la parte 2 porque asistió antes a la visita del mes 12, se excluyó un paciente en la parte 1 después de interrumpir el tratamiento y falleció 3,5 meses más tarde.

Figura 2. Cambio medio respecto al inicio en la puntuación total de la CHOP-INTEND (parte 2 del estudio FIREFISH)



Parte 1 del estudio FIREFISH

La eficacia de Evrysdi en los pacientes con AME de Tipo 1 también está respaldada por los resultados de la parte 1 del estudio FIREFISH. En los 21 pacientes de la parte 1, las características iniciales coincidieron con las de los pacientes sintomáticos con AME de Tipo 1. La mediana de la edad en el momento de la inclusión en el estudio fue de 6,7 meses (intervalo: 3,3-6,9 meses), y la mediana del tiempo transcurrido entre la aparición de los síntomas y la primera dosis, de 4,0 meses (intervalo: 2,0-5,8 meses).

Un total de 17 pacientes recibieron la dosis terapéutica de Evrysdi (dosis seleccionada para la parte 2). Después de 12 meses de tratamiento, el 41% (7/17) de estos pacientes eran capaces de estar sentados de forma independiente durante al menos 5 segundos (BSID-III, ítem 22). Después de 24 meses de tratamiento, 3 pacientes más que recibieron la dosis terapéutica pudieron sentarse de forma independiente durante al menos 5 segundos, lo que llevó a un total de 10 pacientes (59%) a alcanzar este hito motor.

Después de 12 meses de tratamiento, el 90% (19/21) de los pacientes estaban vivos y libres de eventos (sin ventilación permanente) y alcanzaron los 15 meses de edad o más. Después de un mínimo de 24 meses de tratamiento, el 81% (17/21) de los pacientes se mantenían con vida y sin eventos y alcanzaron la edad de 28 meses o más (mediana 32 meses, intervalo de 28 a 45 meses), véase *Figura 1*. Tres pacientes murieron durante el tratamiento y un paciente murió a los 3,5 meses de interrumpir el tratamiento.

AME de inicio tardío

El estudio BP39055 (SUNFISH) es un estudio multicéntrico de 2 partes que investiga la eficacia, seguridad, FC y FD de Evrysdi en pacientes entre 2-25 años con AME de Tipo 2 o Tipo 3. La parte 1 fue la parte exploratoria de búsqueda de dosis, y la parte 2 fue la parte de confirmación aleatorizada, doble ciego y controlada con placebo. Los pacientes de la parte 1 no participaron en la parte 2.

La variable primaria fue el cambio respecto a la puntuación inicial en el mes 12 en la escala de la Medición de la Función Motora de 32 ítems (MFM32). La MFM32 tiene la capacidad de evaluar una amplia gama de aspectos de la función motora en una gran variedad de pacientes con AME. La puntuación total en la MFM32 se expresa como un porcentaje (intervalo: 0-100) de la puntuación máxima posible, en la que las puntuaciones más altas indican una mayor función motora.

Parte 2 del estudio SUNFISH

La parte 2 del estudio SUNFISH es la parte aleatorizada, doble ciego y controlada con placebo del estudio SUNFISH en 180 pacientes no ambulatorios con AME de Tipo 2 (71%) o Tipo 3 (29%). Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 2:1 a recibir Evrysdi a la dosis terapéutica o placebo. La aleatorización se estratificó por el grupo de edad (de 2 a 5, de 6 a 11, de 12 a 17 y de 18 a 25 años).

La mediana de edad de los pacientes en el inicio del tratamiento era de 9,0 años (intervalo: 2-25 años), y la mediana del tiempo transcurrido entre la aparición inicial de los síntomas de AME y el primer tratamiento se situó en 102,6 (1- 275) meses. En línea general, el 30% tenía de 2 a 5 años, el 32% tenía de 6 a 11 años, el 26% tenía de 12 a 17 años, y el 12% tenía de 18 a 25 años en el momento de la inclusión en el estudio. De los 180 pacientes incluidos en el estudio, el 51% eran mujeres, el 67% eran caucásicos y el 19% asiáticos. En el inicio, el 67% de los pacientes tenía escoliosis (32% de los pacientes con escoliosis grave). Los pacientes tenían una puntuación media inicial de MFM32 de 46,1 y una puntuación en el Módulo para Extremidades Superiores Revisado (RULM) de 20,1. Las características demográficas iniciales estaban equilibradas en los grupos de placebo y de Evrysdi, con excepción de la escoliosis (63% de los pacientes en el grupo de Evrysdi y 73% de los pacientes en el grupo de control con placebo).

En el análisis principal de la parte 2 del estudio SUNFISH, el cambio respecto al inicio en la puntuación total de la MFM32 en el mes 12, mostró una mejora clínica y estadísticamente significativa entre los pacientes tratados con Evrysdi y los pacientes tratados con placebo. Los resultados del análisis principal y las variables secundarias principales se muestran en la Tabla 2 y la Figura 3.

Tabla 2. Resumen de la eficacia en pacientes con AME de inicio tardío en el mes 12 de tratamiento (Parte 2 del estudio SUNFISH)

Variable	Evrysdi (N = 120)	Placebo (N = 60)
Variable primaria:		
Cambio respecto al inicio en la puntuación total en la MFM32 ¹ en el mes 12 Cambio en la media de MC (IC del 95%)	1,36 (0,61, 2,11)	-0,19 (-1,22, 0,84)
Diferencia respecto al placebo Estimación (IC del 95%) Valor de p ²	1,55 (0,30, 2,81) 0,0156	
Variabes secundarias:		
Proporción de pacientes con un cambio respecto al inicio en la puntuación total en la MFM32 ¹ de 3 o más en el mes 12 (IC del 95%) ¹	38,3% (28,9, 47,6)	23,7% (12,0, 35,4)
Razón de posibilidades (<i>Odds ratio</i>) de la respuesta global (IC del 95%) Valor de p ajustado (no ajustado) ^{3, 4}	2,35 (1,01, 5,44) 0,0469 (0,0469)	
Cambio respecto al inicio en la puntuación total en el RULM ⁵ en el mes 12 Media de MC (IC del 95%)	1,61 (1,00, 2,22)	0,02 (-0,83, 0,87)
Diferencia respecto a la estimación del placebo (IC del 95%) Valor p ajustado (no ajustado) ^{2, 4}	1,59 (0,55, 2,62) 0,0469 (0,0028)	

MC = mínimos cuadrados.

¹ Según la regla de datos ausentes para la MFM32, 6 pacientes fueron excluidos del análisis (Evrysdi N = 115; control con placebo N = 59).

² Datos analizados utilizando un modelo mixto de medidas repetidas con puntuación total inicial, tratamiento, visita, grupo de edad, tratamiento por visita e inicio por visita.

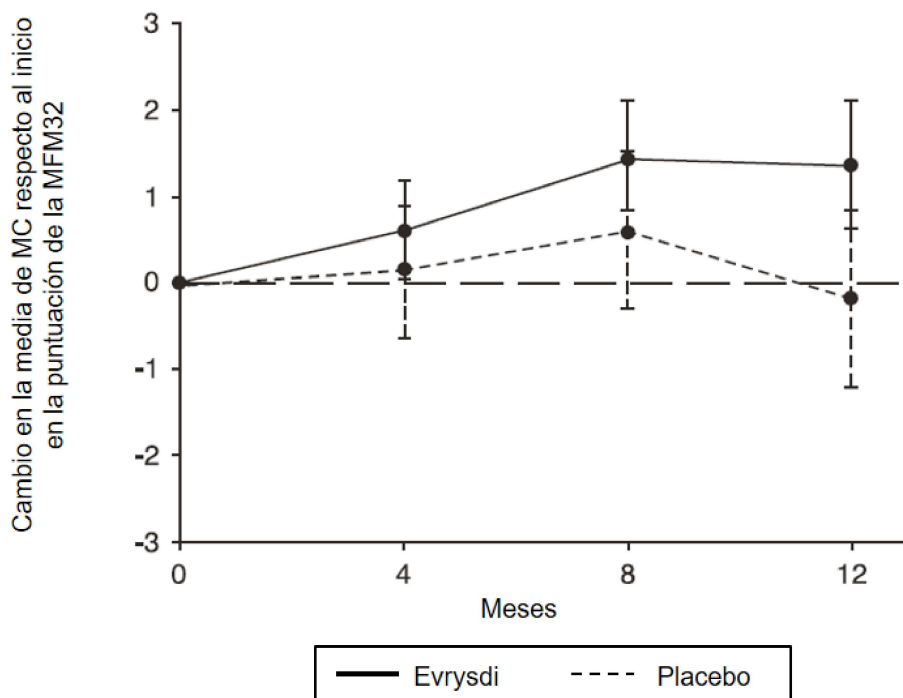
³ Datos analizados mediante regresión logística con puntuación total inicial, tratamiento y grupo de edad.

⁴ Se obtuvo el valor p ajustado para las variables incluidas en los análisis jerárquicos, y se derivó a partir de todos los valores p de las variables en el orden de la jerarquía hasta la variable actual.

⁵ Según la regla de datos ausentes para el RULM, 3 pacientes fueron excluidos del análisis (Evrysdi N = 119; control con placebo N = 58).

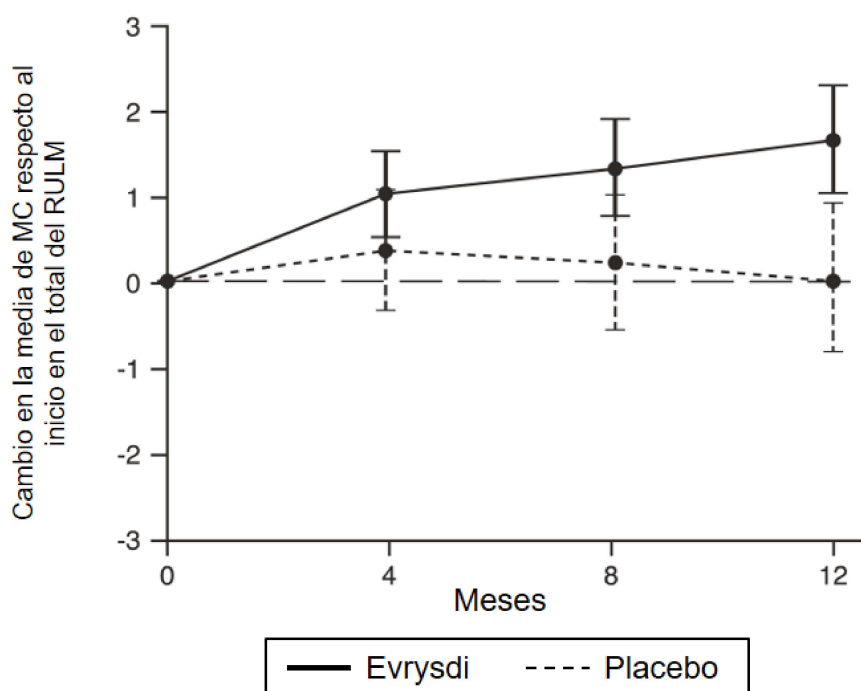
Al finalizar los 12 meses de tratamiento, 117 pacientes continuaron recibiendo Evrysdi. En el momento del análisis de 24 meses, estos pacientes que recibieron tratamiento con Evrysdi durante 24 meses, en general experimentaron el mantenimiento de la mejora de la función motora entre el mes 12 y el mes 24. El cambio medio desde el inicio de MFM32 fue 1,83 (IC del 95%: 0,74, 2,92) y de RULM fue 2,79 (IC del 95%: 1,94, 3,64).

Figura 3. Cambio medio respecto al inicio en la puntuación total en la MFM32 durante 12 meses en la Parte 2 del estudio SUNFISH¹



¹ Diferencia media de mínimos cuadrados (MC) del cambio respecto al inicio en la puntuación de la MFM32 [IC del 95%].

Figura 4. Cambio medio respecto al inicio en la puntuación total en el RULM durante 12 meses en la Parte 2 del estudio SUNFISH¹



¹ Diferencia media de mínimos cuadrados (MC) del cambio respecto al inicio en la puntuación en el RULM [IC del 95%].

Parte 1 del Estudio SUNFISH

La eficacia en los pacientes con AME de inicio tardío también fue respaldada por los resultados de la parte 1, la parte de búsqueda de dosis del estudio SUNFISH. En la parte 1, se incluyó a 51 pacientes con AME de Tipo 2 y 3 (incluyendo 7 pacientes ambulatorios) de entre 2 y 25 años. Después de 1 año de tratamiento se observó una mejora clínicamente significativa en la función motora según la medición de la MFM32, con un cambio medio respecto al inicio de 2,7 puntos (IC del 95%: 1,5, 3,8). La mejora en la MFM32 se mantuvo hasta 2 años de tratamiento (cambio medio de 2,7 puntos [IC del 95%: 1,2, 4,2]).

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Evrysdi en un grupo de la población pediátrica en la atrofia muscular espinal.

Propiedades farmacocinéticas

Los parámetros farmacocinéticos se han caracterizado en sujetos adultos sanos y en pacientes con AME.

Tras la administración del tratamiento como solución oral, la FC de risdiplam fue aproximadamente lineal entre 0,6 mg y 18 mg. La FC de risdiplam se describió mejor con un modelo FC poblacional con absorción en tránsito en tres compartimentos, distribución en dos compartimentos y eliminación de primer orden. Se observó que el peso corporal y la edad ejercieron un efecto significativo sobre la FC.

La exposición estimada ($ABC_{0-24\text{ h}}$ media) en los pacientes con AME de inicio en la infancia (edad de 2-7 meses en el momento de la inclusión en el estudio) a la dosis terapéutica de 0,2 mg/kg una vez al día fue de 1.930 ng•h/ml. La exposición estimada en los pacientes con AME de inicio tardío (2-25 años de edad en el momento de la inclusión en el estudio) en el estudio SUNFISH (parte 2) a la dosis terapéutica (0,25 mg/kg una vez al día en los pacientes con un peso corporal < 20 kg; 5 mg una vez al día en los pacientes con un peso corporal \geq 20 kg) fue de 2.70 ng•h/ml. La concentración máxima observada ($C_{\text{máx}}$ media) fue de 194 ng/ml a 0,2 mg/kg en el estudio FIREFISH y de 120 ng/ml en la parte 2 del estudio SUNFISH.

Absorción

Risdiplam se absorbe rápidamente en el plasma en ayunas con un $t_{\text{máx}}$ situado entre 1 y 4 horas después de la administración oral. En base a datos limitados (N = 3), los alimentos (desayuno con alto contenido en grasas y calorías) no tuvieron efectos relevantes en la exposición a risdiplam. En los estudios clínicos, risdiplam se administró con una comida matinal o después de dar el pecho.

Distribución

Risdiplam se distribuye de manera uniforme por todas las partes del cuerpo, incluido el sistema nervioso central (SNC) atravesando la barrera hematoencefálica, y por tanto produce un aumento de la proteína SMN en el SNC y en todo el organismo. Las concentraciones de risdiplam en el plasma y de la proteína SMN en la sangre reflejan su distribución y efectos farmacodinámicos en tejidos como el cerebro y los músculos.

Las estimaciones de los parámetros farmacocinéticos poblacionales fueron de 98 litros para el volumen central de distribución aparente, 93 litros para el volumen periférico y 0,68 litro/hora para el aclaramiento intercompartimental.

Risdiplam se une principalmente a la albúmina sérica, sin unión a la glucoproteína ácida alfa-1, con una fracción libre del 11%.

Biotransformación

Risdiplam se metaboliza principalmente a través de FMO1 y FMO3, y también a través de los CYP 1A1, 2J2, 3A4 y 3A7.

La administración conjunta de 200 mg de itraconazol dos veces al día, un inhibidor potente del CYP3A, con una única dosis oral de 6 mg de risdiplam no mostró efectos clínicamente relevantes sobre la FC de risdiplam (11% de aumento del ABC, 9% de disminución de la $C_{máx}$).

Eliminación

Los análisis FC poblacionales calcularon un aclaramiento aparente (CL/F) de 2,6 litros/hora para risdiplam. La vida media efectiva de risdiplam fue de aproximadamente 50 horas en los pacientes con AME.

Risdiplam no es un sustrato de la proteína de resistencia a múltiples fármacos 1 (MDR1).

Aproximadamente el 53% de la dosis (14% de risdiplam inalterado) se excreta en las heces y el 28% en la orina (8% de risdiplam inalterado). El fármaco original fue el componente principal presente en el plasma y representa el 83% del material relacionado con el fármaco en circulación. El metabolito farmacológicamente inactivo M1 fue identificado como el principal metabolito circulante.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Población pediátrica

El peso corporal y la edad se identificaron como covariables en el análisis FC poblacional. Por tanto, la dosis se ajusta en función de la edad (menor y mayor de 2 años) y el peso corporal (hasta 20 kg) para obtener una exposición similar en todo el intervalo de edad y de peso corporal. No se dispone de datos en pacientes menores de 2 meses de edad.

Población de edad avanzada

No se han realizado estudios específicos para investigar la FC en pacientes con AME mayores de 60 años de edad. En los estudios FC clínicos se incluyó a sujetos sin AME de hasta 69 años de edad, lo que indica que no es necesario ajustar la dosis para pacientes de hasta 69 años.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios para investigar la FC de risdiplam en pacientes con insuficiencia renal. La eliminación de risdiplam de forma inalterada a través de la excreción renal es insignificante (8%).

Insuficiencia hepática

La insuficiencia hepática leve y moderada no tuvo un efecto significativo sobre la FC de risdiplam. Tras una única administración oral de 5 mg de risdiplam, los cocientes medios de la $C_{m\acute{a}x}$ y el ABC se situaron en 0,95 y 0,80 en los sujetos con insuficiencia hepática leve (N = 8) y en 1,20 y 1,08 en los sujetos con insuficiencia hepática moderada (N = 8) en comparación con los controles sanos emparejados (N = 10). No se ha estudiado la seguridad y FC en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Etnia

La FC de risdiplam no difiere en sujetos japoneses y caucásicos.

Datos preclínicos de seguridad

Alteración de la fertilidad

El tratamiento con risdiplam se asoció a la detención de células germinales masculinas en ratas y monos sin márgenes de seguridad basado en exposiciones sistémica en el nivel sin efecto adverso observado (NOAEL). Estos efectos condujeron a espermatoцитos deteriorados, degeneración/necrosis del epitelio siminífero, y a oligo/aspermia en el epidídimo. Los efectos de risdiplam sobre las células del espermatoцитos están probablemente relacionados con una interferencia de risdiplam en el ciclo celular de las células en división, que es específica del estadio y se espera que sea reversible. No se han observado efectos en los órganos reproductores femeninos de las ratas y los monos después del tratamiento con risdiplam.

No se han realizado estudios de fertilidad ni de desarrollo embrionario temprano con administración concomitante de risdiplam, ya que la detención de los espermatoцитos y el potencial embriotóxico en tratamiento ya se identificaron con el tratamiento de ratas y monos en otros estudios de toxicidad. En dos estudios en los que se aparearon ratas, no se observó ningún deterioro de la fertilidad de los machos o de las hembras, ni después de completar un período de tratamiento de 13 semanas a partir del destete, ni 8 semanas después de completar un período de tratamiento de 4 semanas a partir de los 4 días de edad.

Efecto sobre la estructura de la retina

El tratamiento crónico de monos con risdiplam ha demostrado un efecto en la retina en términos de degeneración fotorreceptora que se inicia en la periferia de la retina. Tras el cese del tratamiento, los efectos en la retinografía fueron principalmente reversibles, pero no se recuperó la degeneración fotorreceptora. Los efectos se controlaron con tomografía de coherencia óptica (*OCT por sus siglas en inglés*) y con electroretinografía (ERG). Se observaron efectos con exposiciones superiores al doble de la exposición en seres humanos a la dosis terapéutica sin margen de seguridad basado en exposiciones sistémicas en el NOAEL. Estos hallazgos no se observaron en ratas albinas o pigmentadas que recibieron risdiplam de manera prolongada a exposiciones superiores a las de los monos.

Efecto sobre los tejidos epiteliales

Se han observado efectos sobre la piel, la laringe y la histología del párpado y el tubo gastrointestinal en ratas y monos tratados con risdiplam. Los cambios empezaron a ser visibles a dosis elevadas con el tratamiento de 2 semanas y a más largo plazo. Con un tratamiento crónico de 39 semanas en monos, el NOAEL se situó en una exposición superior al doble de la exposición media en los seres humanos a la dosis terapéutica.

Efecto sobre los parámetros hematológicos

En la prueba aguda de micronúcleos en médula ósea en ratas, se observó una reducción de más del 50% en la proporción de eritrocitos policromáticos (jóvenes) y normocromáticos (adultos), indicativa de una importante toxicidad en la médula ósea, al nivel alto de dosis con una exposición de 15 veces superior a la exposición media en los seres humanos a la dosis terapéutica. Con un tratamiento más prolongado en ratas, durante 26 semanas, los márgenes de exposición en el NOAEL fueron aproximadamente 4 veces superior a la exposición media en los seres humanos a la dosis terapéutica.

Genotoxicidad

Risdiplam no es mutagénico en un ensayo de mutación inversa bacteriana. En células de mamífero *in vitro* y en médula ósea de rata, risdiplam aumenta la frecuencia de las células micronucleadas. Se observó inducción de micronúcleos en médula ósea en varios estudios de toxicidad en ratas (animales jóvenes y adultos). El NOAEL en los estudios está asociado a una exposición de aproximadamente 1,5 veces la exposición en los seres humanos a la dosis terapéutica. Los datos indicaron que este efecto es indirecto y secundario a una interferencia de risdiplam en el ciclo celular de las células en división. Risdiplam no tiene potencial de dañar el ADN directamente.

Toxicidad para la reproducción

En estudios en ratas preñadas tratadas con risdiplam, se evidenció una toxicidad embriofetal con menor peso fetal y retraso del desarrollo. El NOAEL de este efecto fue aproximadamente dos veces superior a los niveles de exposición alcanzados a la dosis terapéutica de risdiplam en los pacientes. En estudios con conejas preñadas, se observaron efectos dismorfogénicos a las exposiciones también asociadas a toxicidad materna. Estos consistieron en cuatro fetos (4%) de 4 camadas (22%) con hidrocefalia. El NOAEL fue aproximadamente cuatro veces los niveles de exposición alcanzados a la dosis terapéutica de risdiplam en los pacientes.

En un estudio del desarrollo pre y posnatal en ratas tratadas diariamente con risdiplam, risdiplam causó un leve retraso en la duración de la gestación. Los estudios en ratas embarazadas y lactantes pusieron de manifiesto que risdiplam atraviesa la barrera placentaria y se excreta en la leche.

Carcinogenicidad

Se está realizando un estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratas. Un estudio con ratones transgénicos rasH2 tratados durante 6 meses no ha generado ninguna evidencia de potencial tumorigénico.

Estudios en animales jóvenes

Los datos en animales jóvenes no muestran riesgos especiales en humanos.

Sobredosificación

No hay antídoto conocido para la sobredosis de Evrysdi. En caso de sobredosis, es necesario controlar estrictamente al paciente e instaurar un tratamiento de apoyo.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247;

Policlínico Dr. G. A. Posadas: (011) 4654-6648; (011) 4658-7777;

Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115; (011) 4363-2100/2200 (Interno 6217).

Observaciones particulares

Incompatibilidades

No procede.

Precauciones especiales de conservación

Polvo para solución oral (sin reconstituir)

Conservar el polvo para solución oral a una temperatura inferior a 25°C, en el frasco original de color ámbar, para proteger de la luz.

Solución para administración oral (luego de reconstitución)

Conservar la solución oral en heladera entre 2°C y 8°C, en el frasco original de color ámbar, para proteger de la luz, y mantener siempre en posición vertical, con la tapa perfectamente cerrada.

Revisión noviembre 2021: FINAL.

23

Naturaleza y contenido del envase

Frasco de vidrio tipo III de color ámbar, con tapa de rosca con precinto y a prueba de niños.

Cada envase contiene: un frasco, 1 adaptador para el frasco y jeringas orales de color ámbar graduadas y reutilizables (dos de 6 ml y dos de 12 ml).

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Es necesario que un profesional de la salud (por ejemplo, farmacéutico) reconstituya el polvo de Evrysdi para obtener la solución oral antes de su dispensación.

Preparación

La manipulación del polvo para solución oral de Evrysdi debe efectuarse con precaución. Evite la inhalación y el contacto directo del polvo seco y de la solución reconstituida con la piel o las membranas mucosas.

Use guantes desechables durante la reconstitución y al limpiar la superficie exterior del frasco o la tapa, así como al limpiar la superficie de trabajo después de la reconstitución. En caso de contacto, lavar abundantemente con agua y jabón; aclarar los ojos con agua.

Instrucciones de reconstitución

1. Golpee suavemente la parte inferior del frasco de vidrio cerrado para soltar el polvo.
2. Retire la tapa. No deseche la tapa.
3. Vierta con cuidado 79 ml de agua purificada o agua para preparaciones inyectables en el frasco de Evrysdi para obtener el 0,75 mg/ml de solución oral.
4. Sobre una mesa sujete el frasco del medicamento con una mano. Inserte el adaptador para el frasco en la abertura empujándolo hacia abajo con la otra mano. Asegúrese de que el adaptador está completamente presionado contra el borde del frasco.
5. Vuelva a colocar la tapa en el frasco y ciérrelo bien. Asegúrese de que está perfectamente cerrado y, a continuación, agítelo bien durante 15 segundos. Espere 10 minutos. Debe haber obtenido una solución transparente. Posteriormente, vuelva a agitarlo bien durante otros 15 segundos.
6. Escriba la fecha de “Desechar después de” de la solución en la etiqueta del frasco y en el embalaje. (La fecha de “Desechar después de” se calcula en 64 días después de la reconstitución; el día de la reconstitución se cuenta como día 0). Vuelva a colocar el frasco en su embalaje original con las jeringas (en bolsas), el prospecto y la información para el paciente que incluye las instrucciones de uso - administración.

Desechar cualquier porción no utilizada transcurridos los 64 días desde la reconstitución.

Revisión noviembre 2021: FINAL.

24

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Este medicamento no debe ser utilizado después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Presentación

1 frasco contiene 60 mg de risdiplam en 2 g de polvo para solución oral.

Cada ml de la solución reconstituida contiene 0,75 mg de risdiplam

1 adaptador para el frasco

2 jeringas para uso oral reutilizables de 6 ml (en bolsas)

2 jeringas para uso oral reutilizables de 12 ml (en bolsas)

envase con 1

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Fabricado y

acondicionado (primario) por:

F. Hoffmann-La Roche Ltd.
Basilea, Suiza

**Acondicionado (secundario
y etiquetado) por:**

F. Hoffmann-La Roche Ltd.
Kaiseraugst, Suiza

Importado por:

Productos Roche S.A.Q. e I.
Rawson 3150, Ricardo Rojas, Tigre,
Provincia de Buenos Aires, Argentina
Director Técnico: Luis A. Cresta, Farmacéutico

Servicio de Atención al Cliente (Argentina):

0800-77-ROCHE (76243)

Fecha de última revisión: noviembre 2021.

IMA(2019-0057)+RI+EMA(EMEAHC005145 y corrigendum)+ANMAT(Nvo link RA+rcp 3).

Revisión noviembre 2021: FINAL.



MARGARIDE Andrea Rosana
CUIL 27181390676



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Evrysdi®

Risdiplam

0,75 mg/ml

Polvo para solución oral (sin reconstituir)

Solución para administración oral (luego de la reconstitución)

Expendio bajo receta

(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96 y Circular N° 004/2013)

Lea toda la *Información para el Paciente* detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve esta *Información para el Paciente*, ya que puede tener que volver a leerla.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o profesional de la salud/farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted o a un menor a su cargo, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted o a un menor a su cargo, ya que puede perjudicarlas.
- Si usted o un menor a su cargo experimenta reacciones adversas, consulte a su médico o profesional de la salud/farmacéutico, incluso si se trata de reacciones adversas que no aparecen en esta *Información para el Paciente*.

Contenido de la *Información para el Paciente*

1. Qué es Evrysdi y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que usted o un menor a su cargo empiece a tomar Evrysdi
3. Cómo tomar Evrysdi
4. Posibles reacciones adversas
5. Conservación de Evrysdi
6. Contenido del envase e información adicional
7. Instrucciones de uso - Administración

Revisión noviembre 2021: FINAL.

1

1. QUÉ ES EVRYSDI Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Qué es Evrysdi

Evrysdi es un medicamento que contiene el principio activo risdiplam.

Para qué se utiliza Evrysdi

Evrysdi se utiliza para tratar la atrofia muscular espinal (AME), una enfermedad genética. Se puede utilizar en pacientes a partir de 2 meses de edad.

Qué es la atrofia muscular espinal

La AME está causada por una cantidad insuficiente en el organismo de una proteína llamada proteína de supervivencia de la neurona motora (SMN). La carencia de proteína SMN puede causarle a usted o a un menor a su cargo la pérdida de las neuronas motoras, las cuales son células nerviosas que controlan los músculos. Esto provoca debilidad muscular y pérdida de masa muscular que puede afectar a los movimientos diarios como el control de la cabeza y del cuello, sentarse, gatear y caminar. Los músculos que se utilizan para respirar y tragar también pueden debilitarse.

Cómo funciona Evrysdi

Risdiplam, el principio activo que contiene Evrysdi, actúa ayudando al cuerpo a producir más proteína SMN. Esto se traduce en la pérdida de menos neuronas motoras, lo que puede mejorar el funcionamiento de los músculos de las personas con AME.

En los bebés con AME Tipo 1 tratados en los ensayos clínicos durante 1 año, Evrysdi ha ayudado a:

- aumentar el tiempo de vida y reducir la necesidad de un ventilador para ayudarles a respirar, en comparación con los bebés con AME no tratados (se esperaba que solo el 25% de los bebés no tratados estén vivos sin necesidad de ventilación permanente después de los 14 meses de edad, en comparación con el 85% de los pacientes después de 1 año de tratamiento con Evrysdi),
- mantener la capacidad para alimentarles por la boca en el 83% de los pacientes.

En niños (de pequeños a adolescentes) y adultos con AME Tipo 2 y 3, Evrysdi puede mantener o mejorar el control de los músculos.

2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE QUE USTED O UN MENOR A SU CARGO EMPIECE A TOMAR EVRYSDI

No tome Evrysdi

- Si usted o un menor a su cargo es alérgico a risdiplam o a alguno de los demás excipientes de este medicamento (*incluidos en la Sección 6*).

En caso de duda, consulte a su médico o profesional de la salud/farmacéutico antes de que usted o un menor a su cargo empiece a tomar Evrysdi.

Precauciones y advertencias

Consulte a su médico, enfermero o profesional de la salud/farmacéutico antes de que usted o un menor a su cargo empiece a tomar Evrysdi.

El tratamiento con Evrysdi puede dañar al bebé en gestación o afectar a la fertilidad masculina. Consulte *“Embarazo, anticoncepción, lactancia y fertilidad masculina”* para obtener más información.

Otros medicamentos y Evrysdi

Informe a su médico o profesional de la salud/farmacéutico si usted o un menor a su cargo está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento en el futuro.

En particular, informe a su médico, profesional de la salud/farmacéutico o enfermero si está tomando o ha recibido en el pasado alguno de los siguientes medicamentos:

- metformina, un medicamento que se utiliza para tratar la diabetes tipo II
- medicamentos para el tratamiento de la AME

Embarazo, anticoncepción, lactancia y fertilidad masculina

Embarazo

- No tome Evrysdi si está embarazada. Esto se debe a que tomar este medicamento durante el embarazo podría dañar al bebé en gestación.
- Antes de iniciar el tratamiento con Evrysdi, su médico puede hacerle una prueba de embarazo. Esto se debe a que Evrysdi puede dañar al bebé en gestación.
- Si queda embarazada durante el tratamiento con Evrysdi, informe a su médico inmediatamente. Usted y su médico decidirán qué es lo mejor para usted y para el bebé en gestación.

Anticoncepción

Para las mujeres

No se quede embarazada:

- durante el tratamiento con Evrysdi y
- durante un mes después de dejar de tomar Evrysdi.

Hable con su médico sobre los métodos anticonceptivos fiables que usted y su pareja deben usar durante el tratamiento y durante un mes después de dejar de tomar el tratamiento.

Para los hombres

Si su pareja es una mujer en edad fértil, debe evitar el embarazo. Use preservativos durante el tratamiento con Evrysdi y siga haciéndolo durante 4 meses después del final del tratamiento.

Lactancia

No amamante a su hijo mientras esté tomando este medicamento. Esto se debe a que Evrysdi puede pasar a la leche materna y, por tanto, puede dañar al bebé.

Hable con su médico sobre si debe dejar la lactancia o debe dejar de tomar Evrysdi.

Fertilidad masculina

Según hallazgos en animales, Evrysdi puede reducir la fertilidad masculina durante el tratamiento y durante 4 meses después de la última dosis. Si está planeando tener un hijo, consulte a su médico para que le aconseje.

No done espermatozoides durante el tratamiento y durante 4 meses después de la última dosis de Evrysdi.

Revisión noviembre 2021: FINAL.

4

Conducción y uso de máquinas

Es poco probable que Evrysdi afecte a su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Evrysdi contiene sodio

Evrysdi contiene una pequeña cantidad de sodio (sal), hay menos de 1 mmol de sodio (23 mg) incluso a la dosis diaria máxima de 5 mg (6,6 ml de solución oral de 0,75 mg/ml). Esto significa que es, esencialmente, “exento de sodio” y puede ser utilizado por personas con una dieta baja en sodio.

Evrysdi contiene 0,375 mg de benzoato de sodio por ml. El benzoato de sodio puede aumentar el riesgo de ictericia (coloración amarillenta de la piel y los ojos) en los recién nacidos (hasta de 4 semanas de edad).

Evrysdi contiene isomaltosa hidrogenada

Evrysdi contiene 2,97 mg de isomaltosa hidrogenada por ml. Si su médico le ha indicado que usted o un menor a su cargo padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. CÓMO TOMAR EVRYSDI

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o profesional de la salud/farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o profesional de la salud/farmacéutico. Debe recibir Evrysdi en forma de líquido, dentro de un frasco. Si el medicamento del frasco es un polvo, no lo use y póngase en contacto con su profesional de la salud/farmacéutico.

También debe leer atentamente y seguir las **“Instrucciones de uso - Administración”** sobre cómo tomar o administrar Evrysdi.

Cuánto Evrysdi tomar

- **Adolescentes y adultos:** La dosis diaria de Evrysdi es de 5 mg (6,6 ml de la solución oral).
- **Bebés y niños:** Su médico decidirá la dosis correcta de Evrysdi en función de la edad y el peso de su hijo.

Usted o un menor a su cargo debe tomar la dosis diaria que le indique su médico. No modifique la dosis sin hablar con su médico.

Cuándo y cómo tomar Evrysdi

- Evrysdi es un líquido que prepara el profesional de la salud/farmacéutico y al que se hace referencia en esta *Información para el Paciente* como una “solución” o “medicamento”.
- Tome Evrysdi una vez al día aproximadamente a la misma hora todos los días. Esto le ayudará a recordar cuándo tomar el medicamento.
- Beba agua después de tomar el medicamento. No mezcle este medicamento con leche o leche en polvo.
- Tome o administre Evrysdi inmediatamente después de que haya extraído el medicamento en la jeringa oral. Si no se toma en los siguientes 5 minutos, deseche el medicamento de la jeringa oral y extraiga una nueva dosis.
- Si Evrysdi entra en contacto con su piel o la de un menor a su cargo, lave la zona con agua y jabón.

Lea las “Instrucciones de uso - Administración”

Se incluye en la Sección 7 las “*Instrucciones de uso - Administración*” en el envase, en el que se indica como extraer la dosis usando la jeringa oral reutilizable que se le ha suministrado. Usted (o un menor a su cargo) puede tomar el medicamento:

- por la boca,
- a través de una sonda de gastrostomía o
- a través de una sonda nasogástrica.

Cuánto tiempo debe tomar Evrysdi

El médico le dirá cuánto tiempo debe tomar Evrysdi usted o un menor a su cargo. No interrumpa el tratamiento con Evrysdi a menos que el médico se lo indique.

Si usted o un menor a su cargo toma más Evrysdi del que debe

Si toma más Evrysdi del que debe, consulte a un médico o acuda al hospital inmediatamente. Lleve consigo el envase del medicamento y esta *Información para el Paciente*.

Si usted o un menor a su cargo olvida tomar Evrysdi, o vomita después de la administración de la dosis

- Si aún no han transcurrido 6 horas desde el momento en que usted o un menor a su cargo toma Evrysdi normalmente, tome la dosis omitida tan pronto como se acuerde.
- Si han transcurrido más de 6 horas desde el momento en que usted o un menor a su cargo toma Evrysdi normalmente, sátese la dosis omitida y tome la siguiente dosis a la hora habitual. No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.
- Si usted o un menor a su cargo vomita después de tomar una dosis de Evrysdi, no tome una dosis adicional. En su lugar, tome la siguiente dosis al día siguiente en su horario habitual.

Si usted derrama Evrysdi

Si usted derrama Evrysdi, seque la zona con una toalla de papel seca y límpiela con jabón y agua. Tire la toalla de papel en la basura y lávese bien las manos con jabón y agua.

4. POSIBLES REACCIONES ADVERSAS

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir reacciones adversas, aunque no todas las personas las sufren.

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- diarrea
- sarpullido
- dolor de cabeza
- fiebre.

Frecuentes: puede afectar hasta a 1 de cada 10 personas

- náuseas
- úlceras en la boca
- infección de vejiga
- dolor en las articulaciones.

Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar sobre cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de Evrysdi® al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0800-77-ROCHE (76243) o escribiendo a argentina.safety@roche.com.

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT.

***“Ante cualquier inconveniente con el producto,
el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos>
o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234”***

5. CONSERVACIÓN DE EVRYSDI

- Mantener este medicamento fuera del alcance y de la vista de los niños.
- La solución oral es estable durante 64 días después de su preparación por el profesional de la salud/farmacéutico. El profesional de la salud/farmacéutico anotará la fecha de vencimiento en la etiqueta del frasco y en el embalaje original después de “*Desechar después de*”. No utilice esta solución después de la fecha indicada en “*Desechar después de*”.
- Conservar la solución oral reconstituida en heladera entre 2°C y 8°C, en el frasco original de color ámbar para proteger de la luz, y mantener siempre en posición vertical, con la tapa perfectamente cerrada
- Una vez extraído el medicamento en la jeringa oral, usar Evrysdi de manera inmediata. No conservar la solución de Evrysdi en la jeringa.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Evrysdi

- El principio activo de la solución oral es risdiplam.
- Cada ml de la solución oral contiene 0,75 mg de risdiplam.
- Los demás ingredientes son: manitol, isomaltosa hidrogenada, aroma de frutilla, ácido tartárico, benzoato de sodio, macrogol 6.000, sucralosa, ácido ascórbico y edetato disódico dihidrato.

Revisión noviembre 2021: FINAL.

8

Aspecto de Evrysdi y contenido del envase

Aspecto y contenido del envase

- Polvo para solución oral, el cual se proporciona como solución oral después de su preparación por el profesional de la salud/farmacéutico.
- La solución oral es de color amarillo verdoso a amarillo y con sabor a frutilla, el volumen de la solución es de 80 ml.
- Cada envase contiene 1 frasco, 1 adaptador para el frasco, 2 jeringas orales reutilizables de color ámbar de 6 ml y 2 jeringas orales reutilizables de color ámbar de 12 ml, con graduación para ayudar a extraer la dosis correcta.

7. INSTRUCCIONES DE USO - ADMINISTRACIÓN

Asegúrese de leer y comprender estas **Instrucciones de uso - Administración** antes de empezar a usar Evrysdi. Estas instrucciones muestran cómo preparar y administrar Evrysdi mediante una jeringa oral, sonda de gastrostomía (sonda G) o sonda nasogástrica (sonda NG).

En caso de duda sobre cómo utilizar Evrysdi, contacte con su médico o profesional de la salud/farmacéutico.

Evrysdi debería venir como líquido en un frasco cuando lo reciba. El profesional de la salud/farmacéutico prepara la solución oral de Evrysdi. Si el medicamento del frasco es un polvo, **no** lo utilice y contacte con su profesional de la salud/farmacéutico.

Información importante sobre Evrysdi

- Pida a su médico o profesional de la salud/farmacéutico que le enseñe qué jeringa oral utilizar y cómo medir la dosis diaria prescrita.
- Utilice siempre las jeringas orales reutilizables suministradas en el envase para medir la dosis diaria.
- Se suministran dos jeringas orales de cada tamaño por si una se pierde o daña. Contacte con su médico o profesional de la salud/farmacéutico si las dos jeringas orales se pierden o dañan. Ellos le indicarán cómo continuar tomando el medicamento.
- Consulte **“Cómo seleccionar la jeringa oral correcta para la dosis de Evrysdi”**. Pregunte a su profesional de la salud/farmacéutico si tiene dudas sobre cómo seleccionar la jeringa oral correcta.
- Si el adaptador para el frasco no se encuentra en el frasco, **no** utilice Evrysdi y contacte con su profesional de la salud/farmacéutico.

Revisión noviembre 2021: FINAL.

9

- **No use** Evrysdi después de la fecha de “*Desechar después de*” que figura en la etiqueta del frasco. Pregunte a su profesional de la salud/farmacéutico por la fecha de “*Desechar después de*” si no está escrita en la etiqueta del frasco.
- **No mezcle** Evrysdi con leche o leche en polvo.
- **No use** Evrysdi si el frasco o la jeringa oral están dañados.
- **Evite** el contacto de Evrysdi con la piel. Si Evrysdi entra en contacto con la piel, lave la zona con agua y jabón.
- Si derrama Evrysdi, seque la zona con una toalla de papel seca y limpia y, a continuación, lávela con agua y jabón. Tire la toalla de papel a la basura y lávese bien las manos con agua y jabón.
- Si no queda suficiente Evrysdi en el frasco para la dosis prescrita, deseche el frasco con el resto de Evrysdi y la jeringa oral usada conforme a los requisitos locales; use un nuevo frasco de Evrysdi para obtener una dosis completa. **No mezcle** Evrysdi del frasco nuevo con el frasco que está utilizando actualmente.

Cada caja de Evrysdi contiene (ver Figura A):

1. 1 frasco de Evrysdi con adaptador para el frasco y la tapa
2. 2 jeringas orales de 6 ml (en bolsas)
3. 2 jeringas orales de 12 ml (en bolsas)
4. 1 prospecto información para el profesional (no se muestra)
5. 1 información para el paciente que incluye las instrucciones de uso - administración (no se muestra)

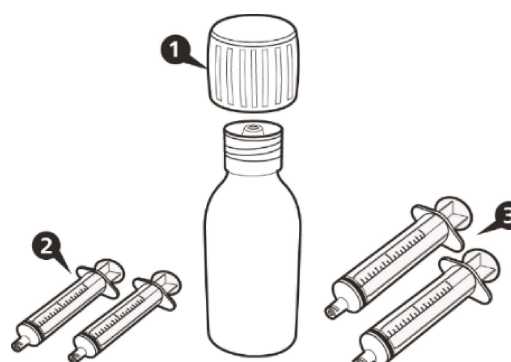


Figura A

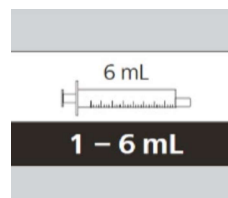
Conservación de Evrysdi

Consulte la Sección 5 “*Conservación de Evrysdi*” de la *Información para el Paciente* para obtener la información completa.

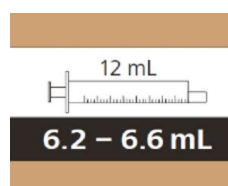
A) Extracción del volumen de dosis

Cómo seleccionar la jeringa oral correcta para la dosis de Evrysdi

- Si la dosis diaria de Evrysdi es de entre 1 ml y 6 ml, utilice una jeringa oral de 6 ml (etiqueta gris). Consulte con su médico o profesional de la salud/farmacéutico como redondear la dosis diaria o la de un menor a su cargo al 0,1 ml más cercano.



- Si la dosis diaria de Evrysdi es mayor de 6 ml, use una jeringa oral de 12 ml (etiqueta marrón). Consulte con su médico o profesional de la salud/farmacéutico como redondear la dosis diaria o la de un menor a su cargo al 0,2 ml más cercano.



Cómo extraer la dosis de Evrysdi

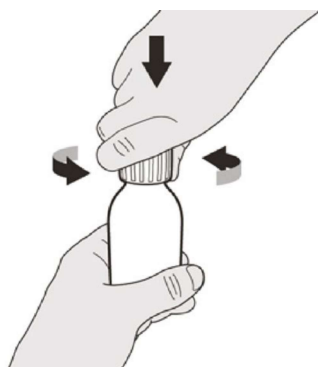


Figura B

Paso A1

Retire la tapa presionando hacia abajo y, a continuación, haga girar la tapa a la izquierda (en sentido contrario a las agujas del reloj) (ver Figura B). No deseche la tapa .

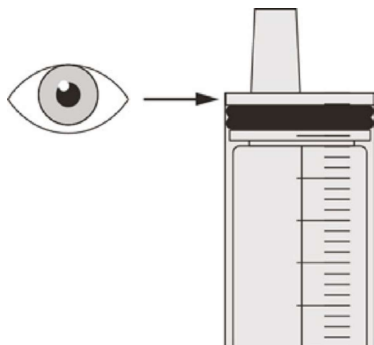


Figura C

Paso A2

Empuje el émbolo de la jeringa oral hasta el fondo para eliminar el aire de la jeringa oral (ver Figura C).

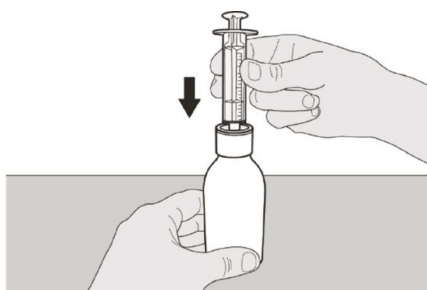


Figura D

Paso A3

Mantenga el frasco en vertical e inserte el extremo de la jeringa en el adaptador para el frasco (ver Figura D).

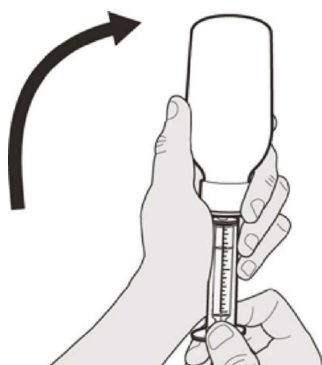


Figura E

Paso A4

Con cuidado, ponga el frasco boca abajo con el extremo de la jeringa firmemente insertado en el adaptador para el frasco (ver figura E).

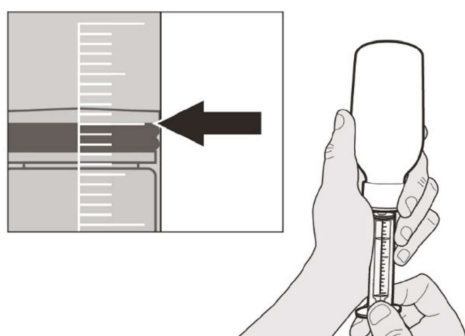


Figura F

Paso A5

Tire lentamente del émbolo para extraer la dosis de Evrysdi. La parte superior de la goma negra del émbolo debe alinearse con la marca de ml de la jeringa oral correspondiente a la dosis diaria (ver Figura F).

Una vez extraída la dosis correcta, **mantenga el émbolo en su sitio para evitar que se mueva.**

Paso A6

Continúe manteniendo el émbolo en su sitio para que no se mueva. Deje la jeringa oral en el adaptador para el frasco y gire el frasco en posición vertical. Coloque el frasco en una superficie plana. Saque la jeringa oral del adaptador para el frasco tirando suavemente hacia arriba de la jeringa oral (ver Figura G).

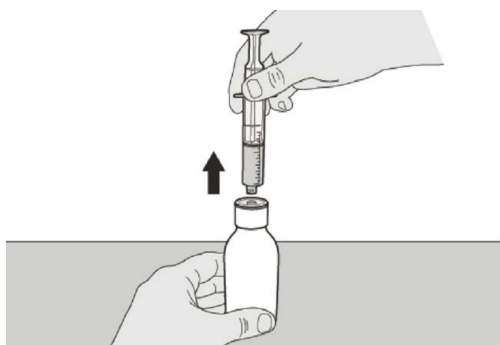


Figura G

Paso A7

Sujete la jeringa oral con el extremo de la jeringa mirando hacia arriba. Inspeccione el medicamento dentro de la jeringa oral. **Si** hay burbujas grandes de aire en la jeringa oral (ver Figura H) **o si** ha extraído una dosis de Evrysdi incorrecta, inserte el extremo de la jeringa con firmeza en el adaptador para el frasco. Empuje el émbolo hasta el fondo para que el medicamento vuelva a introducirse en el frasco y repita desde el paso A4 al A7.

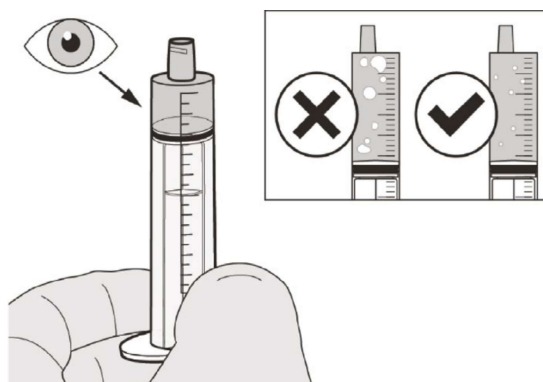


Figura H

Tome o administre Evrysdi inmediatamente después de extraerlo con la jeringa oral.

Si no se toma **en el plazo de 5 minutos**, deseche el medicamento de la jeringa oral y extraiga una nueva dosis.

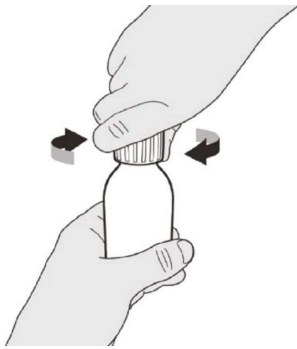


Figura I

Paso A8

Vuelva a poner la tapa en el frasco. Gire la tapa a la derecha (en el sentido de las agujas del reloj) para cerrar el frasco perfectamente (ver Figura I). No saque del frasco el adaptador para el frasco.

Si va a tomar la dosis de Evrysdi por la boca, siga las instrucciones que se dan en **“B) Cómo tomar la dosis de Evrysdi por la boca”**.

Si va a tomar la dosis de Evrysdi mediante una sonda de gastrostomía, siga las instrucciones que se dan en **“C) Cómo administrar la dosis de Evrysdi mediante una sonda de gastrostomía”**.

Si va a tomar la dosis de Evrysdi mediante una sonda nasogástrica, siga las instrucciones que se dan en **“D) Cómo administrar la dosis de Evrysdi mediante una sonda de nasogástrica”**.

B) Cómo tomar la dosis de Evrysdi por la boca

Permanezca sentado y erguido cuando tome la dosis de Evrysdi por la boca.



Figura J

Paso B1

Coloque la jeringa oral dentro de la boca **con la punta junto a cualquiera de las mejillas.**

Lentamente empuje el émbolo hasta el fondo para administrar la dosis completa de Evrysdi (ver Figura J).

Administrar Evrysdi en la parte posterior de la garganta o demasiado rápido puede provocar atragantamiento.

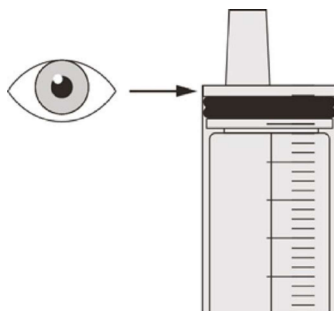


Figura K

Paso B2

Compruebe que no queda medicamento en la jeringa oral (ver Figura K).



Figura L

Paso B3

Beba un poco de agua inmediatamente después de tomar la dosis de Evrysdi (ver Figura L).

Vaya al paso E para limpiar la jeringa.

C) Cómo administrar la dosis de Evrysdi mediante una sonda de gastrostomía

Si va a administrar Evrysdi mediante una sonda de gastrostomía, pida a su médico o enfermero que le enseñe a inspeccionar la sonda de gastrostomía antes de administrar Evrysdi.

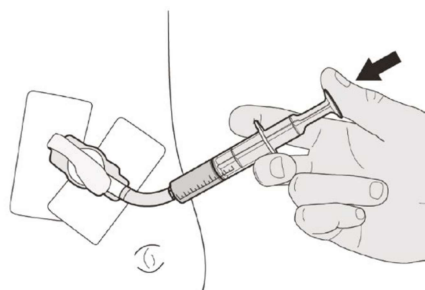


Figura M

Paso C1

Coloque el extremo de la jeringa oral dentro de la sonda de gastrostomía. Empuje lentamente el émbolo hasta el fondo para administrar la dosis completa de Evrysdi (ver Figura M).

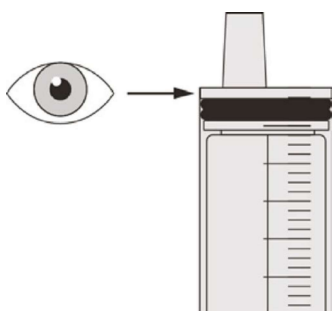


Figura N

Paso C2

Compruebe que no queda medicamento en la jeringa oral (ver Figura N).

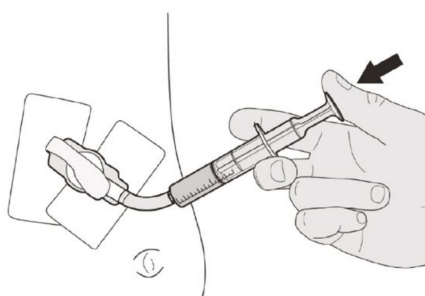


Figura O

Paso C3

Lave la sonda de gastrostomía con 10-20 ml de agua inmediatamente después de administrar la dosis de Evrysdi (ver Figura O).

Vaya al paso E para limpiar la jeringa.

D) **Cómo administrar la dosis de Evrysdi mediante una sonda nasogástrica**

Si va a administrar Evrysdi mediante una sonda nasogástrica, pida a su médico o enfermero que le enseñe a inspeccionar la sonda nasogástrica antes de administrar Evrysdi.

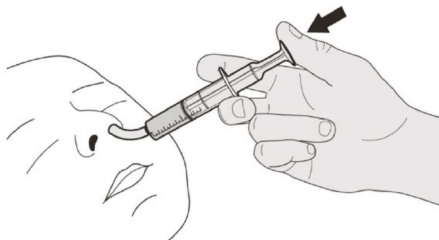


Figura P

Paso D1

Coloque el extremo de la jeringa oral dentro de la sonda nasogástrica. Empuje lentamente el émbolo hasta el fondo para administrar la dosis completa de Evrysdi (ver Figura P).

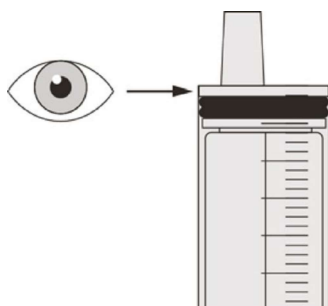


Figura Q

Paso D2

Compruebe que no queda medicamento en la jeringa oral (ver Figura Q).

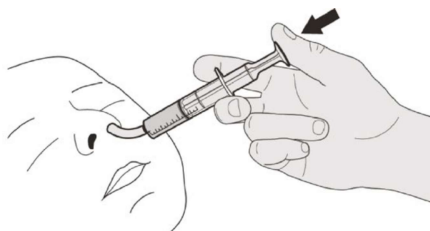


Figura R

Paso D3

Lave la sonda nasogástrica con 10-20 ml de agua inmediatamente después de administrar la dosis de Evrysdi (ver Figura R).

Vaya al paso E para limpiar la jeringa.

E) Cómo limpiar la jeringa oral después de su uso

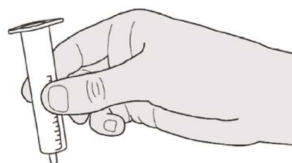
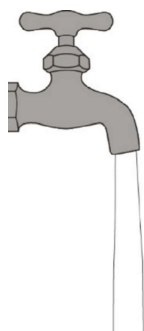


Figura S

Paso E1

Retire el émbolo de la jeringa oral.

Enjuague bien el cuerpo de la jeringa oral con agua limpia (ver Figura S).

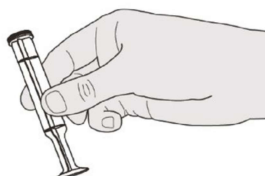
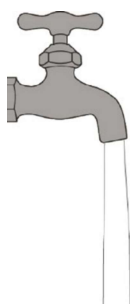


Figura T

Paso E2

Enjuague bien el émbolo con agua limpia (ver Figura T).

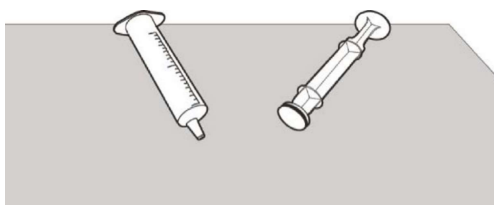


Figura U

Paso E3

Compruebe que el cuerpo y el émbolo de la jeringa oral están limpios.

Coloque el cuerpo y el émbolo de la jeringa oral en una superficie limpia, en un lugar seguro, para que se sequen (ver Figura U):

Lávese las manos.

Una vez secos, vuelva a montar el émbolo en el cuerpo de la jeringa oral y guarde la jeringa con el medicamento.

Fecha de última revisión: noviembre 2021.

IMA(2019-0057)+RI+EMA(EMEAHC005145 y corrigendum)+ANMAT(Nvo link RA+rcp 3).



Revisión noviembre 2021: FINAL.

MARGARIDE Andrea Rosana
CUIL 27181390676



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

18



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Informe

Número: IF-2022-70426803-APN-DGIT#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Lunes 11 de Julio de 2022

Referencia: TROQUEL - CERTIFICADO N° 59704

TROQUEL
CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REM N° 59.704
DI-2022-5469-APN-ANMAT#MS

Nombre comercial: EVRYSDI

Nombre Genérico (IFA/s): RISDIPLAM

Concentración: 0,75 mg/ml

Forma farmacéutica: POLVO PARA SOLUCION ORAL

NÚMERO DE TROQUEL: 670726

Digitally signed by Gestión Documental Electronica
Date: 2022.07.11 10:39:58 -03:00

Roberto Daniel Sierras
Director
Dirección de Gestión de Información Técnica
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica



SIERRAS Roberto Daniel
CUIL 20182858685

Buenos Aires, 11 DE JULIO DE 2022.-

DISPOSICIÓN N° 5469

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 59704

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Titular de especialidad medicinal: PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. E I.

Representante en el país: No corresponde.

N° de Legajo de la empresa: 6574

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: EVRYSDI

Nombre Genérico (IFA/s): RISDIPLAM

Concentración: 0,75 mg/ml

Forma farmacéutica: POLVO PARA SOLUCION ORAL

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
--

RISDIPLAM 0,75 mg/ml

Excipiente (s)

MANITOL 1344,7 mg
ISOMALTOSA HIDROGENADA 237,25 mg
AROMA DE FRUTILLA 150 mg
ACIDO TARTARICO 120,5 mg
BENZOATO DE SODIO 30 mg
MACROGOL 6000 20 mg
SUCRALOSA 16 mg
ACIDO ASCORBICO 14,1 mg
EDETATO DISODICO DIHIDRATO 7,45 mg

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO VIDRIO (III) AMBAR CON TAPA PP

Contenido por envase primario: 1 FRASCO CONTIENE 60 MG DE RISDIPLAM EN 2,0 GRAMOS DE POLVO PARA SOLUCIÓN ORAL (0,75 MG/ML)

Contenido por envase secundario: 1 FRASCO CONTIENE 60 MG DE RISDIPLAM EN 2,0 GRAMOS DE POLVO PARA SOLUCIÓN ORAL (0,75 MG/ML)

1 ADAPTADOR DE FRASCO

2 JERINGAS PARA USO ORAL REUTILIZABLES DE 6 ML

2 JERINGAS PARA USO ORAL REUTILIZABLES DE 12 ML

Presentaciones: 1

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: POLVO PARA SOLUCIÓN ORAL (SIN RECONSTITUIR)

CONSERVAR EL POLVO PARA SOLUCIÓN ORAL A UNA TEMPERATURA INFERIOR A 25°C, EN EL FRASCO ORIGINAL DE COLOR ÁMBAR, PARA PROTEGER DE LA LUZ.

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: 64 DIAS

Forma de conservación, desde: 2° C - 8° C Hasta: 8° C

Otras condiciones de conservación: SOLUCIÓN PARA ADMINISTRACIÓN ORAL (LUEGO DE RECONSTITUCIÓN)

CONSERVAR LA SOLUCIÓN ORAL EN HELADERA ENTRE 2°C Y 8°C, EN EL FRASCO ORIGINAL DE COLOR ÁMBAR, PARA PROTEGER DE LA LUZ, Y MANTENER SIEMPRE EN POSICIÓN VERTICAL, CON LA TAPA PERFECTAMENTE CERRADA.

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: M09AX

Acción terapéutica: Otras drogas para desórdenes del sistema musculoesquelético

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Evrysdi está indicado para el tratamiento de la atrofia muscular espinal (AME) 5q en pacientes de dos meses o mayores, con un diagnóstico clínico de AME Tipo 1, Tipo 2 o Tipo 3, o que tienen entre una y cuatro copias del gen SMN2.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S**Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:****a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:**

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD. BASILEA, SUIZA	GRENZACHERSTRASSE 124		SUIZA (CONFEDERACIÓN SUIZA)

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD. BASILEA, SUIZA	GRENZACHERSTRASSE 124 -		SUIZA (CONFEDERACIÓN SUIZA)
---	-------------------------	--	--------------------------------

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
F. HOFFMANN - LA ROCHE LTD. KAISERAUGST, SUIZA - ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO INCLUYE ETIQUETADO -	WURMISWEG 4303 KAISERAUGST		SUIZA (CONFEDERACIÓN SUIZA)

d) Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. E I.	5641/12	RAWSON 3150- RICARDO ROJAS (TIGRE) BS AS	RICARDO ROJAS (TIGRE) - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

País de elaboración: SUIZA (CONFEDERACIÓN SUIZA)

País de origen: SUIZA (CONFEDERACIÓN SUIZA)

País de procedencia del producto: SUIZA (CONFEDERACIÓN SUIZA)

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2001-000004-21-0

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Ministerio de Salud
Argentina

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA